la PAES en fiches

- Médecine
- Pharmacie
- Odontologie
- Maïeutique

Études de Santé 1re année

Biologie cellulaire UE2

Plus de 110 fiches pour s'entraîner aux concours !

- Toutes les notions essentielles
- Des annales corrigées

hachette SUPÉRIEUR

la PAES en fiches

Études de Santé 1re année

Biologie cellulaire
UE2

C. Favro - F. Nicolle

hachette
SUPÉRIEUR

Cédric FAVRO est professeur de Biochimie – Génie Biologique et Physiologie. Il enseigne en BTS Diététique au lycée René Auffray à Clichy-la-Garenne et en École de préparation au concours de Première Année des Études de Santé (PAES) à Ex.Co.Sup Paris.

Cédric FAVRO dédie ce travail à sa compagne pour sa présence, sa patience et ses encouragements.

Fabienne NICOLLE est Ingénieur en Biochimie et titulaire d'un Doctorat de Génie Biologique et Médical. Elle enseigne la biologie cellulaire et la biochimie en École de préparation au concours de Première Année des Études de Santé (PAES) et aux formations paramédicales à Ex.Co.Sup Paris ainsi qu'à l'Université Paris VI.

Fabienne NICOLLE dédie ce travail à son mari et à ses enfants, qui l'ont supportée, à ses parents, qui l'ont toujours encouragée, et au Dr Francine Marciano-Cabral, qui l'a inspirée.

Maquette de couverture : Nicolas Piroux

Maquette intérieure : Nicolas Piroux

Composition/mise en page : Lasergraphie



www.hachette-education.com

ISBN : 978-2-01-181916-1

Avant-propos

Cet ouvrage fait partie de la collection « la PAES en fiches ». Il s'adresse tout particulièrement aux étudiants de première année des Études de Santé (PAES). De part son contenu, il s'adresse également aux étudiants des premiers cycles scientifiques où la biologie cellulaire est enseignée (L1, L2, IUT, cycle préparatoire aux grandes écoles).

Cet ouvrage propose une présentation pédagogique de l'enseignement de biologie cellulaire de premier cycle sous forme de fiches. Des fiches « cours » rappellent les notions essentielles à connaître. Elles comprennent de nombreux schémas illustrant les différents concepts de la biologie cellulaire et dont les textes aident à l'interprétation.

L'ensemble est réparti sur treize chapitres ayant pour point commun le fonctionnement de la cellule, élément de base du vivant, de l'étude de son organisation interne en passant par les modalités permettant à celle-ci de vivre, de se reproduire et d'interagir avec son environnement. Au fil de l'acquisition des connaissances, l'étudiant devra être capable d'établir des relations entre ces différents chapitres, mais aussi avec d'autres disciplines comme la biochimie et la physiologie, ce qui témoignera d'un progrès certain dans la compréhension du vivant.

Chaque partie se termine par des annales de concours issues de plusieurs facultés de médecine ou de pharmacie, suivies d'une correction détaillée pour s'entraîner en vue du concours et s'évaluer.

Cédric FAVRO Fabienne NICOLLE

Sommaire

PARTIE 1. INTRODUCTION À LA CELLULE

Fiches 1 à 4 — Cours, méthodes 7-18
Fiche 5 — Formule concours 19
Fiche 6 — Corrigé formule concours 21

PARTIE 2. LA MEMBRANE PLASMIQUE

Fiches 7 à 13 — Cours, méthodes 23-43
Fiche 14 — Formule concours 44
Fiche 15 — Corrigé formule concours 47

PARTIE 3. LE CYTOSQUELETTE

Fiches 16 à 24 — Cours, méthodes 50-76
Fiche 25 — Formule concours 77
Fiche 26 — Corrigé formule concours 81

PARTIE 4. LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE

Fiches 27 à 34 — Cours, méthodes 84-115
Fiche 35 — Formule concours 116
Fiche 36 — Corrigé formule concours 121

PARTIE 5. MITOCHONDRIES ET PÉROXYSOMES

Fiches 37 à 41 — Cours, méthodes 124-141
Fiche 42 — Formule concours 142
Fiche 43 — Corrigé formule concours 145

PARTIE 6. NOYAU INTERPHASIQUE

Fiches 44 à 51 — Cours, méthodes 148-166
Fiche 52 — Formule concours 167
Fiche 53 — Corrigé formule concours 170

PARTIE 7. JONCTIONS CELLULAIRES

Fiches 54 à 64 — Cours, méthodes 173-207
Fiche 65 — Formule concours 208
Fiche 66 — Corrigé formule concours 212

PARTIE 8. MATRICE EXTRACELLULAIRE

Fiches 67 à 72 — Cours, méthodes 215-234
Fiche 73 — Formule concours 235
Fiche 74 — Corrigé formule concours 239

PARTIE 9. COMMUNICATIONS CELLULAIRES

Fiches 75 à 80 — Cours, méthodes 242-257
Fiche 81 — Formule concours 258
Fiche 82 — Corrigé formule concours 262

PARTIE 10. CYCLE CELLULAIRE ET MITOSE

Fiches 83 à 91 — Cours, méthodes 265-282
Fiche 92 — Formule concours 283
Fiche 93 — Corrigé formule concours 286

PARTIE 11. MÉIOSE

Fiches 94 à 98 — Cours, méthodes 289-298
Fiche 99 — Formule concours 299
Fiche 100 — Corrigé formule concours 301

PARTIE 12. RÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE

Fiches 101 à 105 — Cours, méthodes 303-317
Fiche 106 — Formule concours 318
Fiche 107 — Corrigé formule concours 321

PARTIE 13. APOPTOSE

Fiches 108 à 111 — Cours, méthodes 324-332
Fiche 112 — Formule concours 333
Fiche 113 — Corrigé formule concours 335

1 La théorie cellulaire
2 La cellule eucaryote
3 La cellule procaryote
4 Les virus (acaryotes)
5 Formule concours Introduction à la cellule
6 Corrigé formule concours

1. Introduction à la cellule

La théorie cellulaire

1. Les axiomes de la théorie cellulaire

• C'est en 1838 et à partir de leurs observations du matériel vivant que Matthias Jakob Schleiden et Theodor Schwann vont énoncer pour la première fois le terme de **cellules vivantes**. Ces observations vont les conduire à émettre ce premier axome de la théorie cellulaire : « **tous les organismes sont faits de petites unités : les cellules** ».

• En 1855, Virchow, un médecin allemand, suggère que **toute cellule provient d'une autre cellule.** C'est le second axiome de la théorie cellulaire qui énonce **le principe de la division cellulaire.**

Les autres axiomes de la théorie cellulaire sont les suivants :

• **La cellule est une unité vivante et l'unité de base du vivant**, c'est-à-dire qu'une cellule est une entité autonome capable de réaliser un certain nombre de fonctions nécessaires et suffisantes à sa vie.

• Il y a **individualité cellulaire grâce à la membrane plasmique** qui règle les échanges entre la cellule et son environnement.

• La **cellule renferme sous forme d'ADN l'information** nécessaire à son fonctionnement et à sa reproduction. L'ADN peut être sous forme libre (procaryotes) ou stocké dans une structure particulière : les chromosomes, réunis dans le noyau (eucaryotes).

Ces cinq points peuvent être résumés comme suit : **la cellule représente l'unité structurale et fonctionnelle commune à l'organisation de tous les êtres vivants**. Comme le dit François Jacob, « *avec la cellule, la biologie a trouvé son atome* ».

La cellule est aussi la plus petite portion de matière vivante qui puisse vivre isolée et qui puisse se reproduire. Elle synthétise l'ensemble de ses constituants en utilisant les éléments du milieu extracellulaire.

2. Définition de la Biologie cellulaire

De la théorie cellulaire est née la **Biologie cellulaire** : **discipline de la biologie étudiant les cellules et leurs organites, les processus vitaux qui s'y déroulent ainsi que les mécanismes permettant leur survie** (reproduction, métabolisme, homéostasie, néguentropie, communication) sans oublier la caractéristique principale de la cellule vivante, à savoir la mort, qui peut être programmée génétiquement (apoptose) ou être le résultat d'une agression (nécrose).

Point cours

– Connaître la théorie cellulaire et ses cinq axiomes.
– Comprendre le principe de Biologie cellulaire.

La cellule eucaryote

1. Généralités

Les cellules eucaryotes composent les champignons, les animaux et les végétaux. Leur métabolisme est **aérobie**. Ce sont des **unicellulaires** (levures par exemple) ou des **pluricellulaires** (mammifère par exemple).
Toutes les cellules eucaryotes comportent deux compartiments : Le **noyau** et le **cytoplasme**.
Elles sont séparées du milieu extracellulaire par la **membrane plasmique**.
Le noyau caractérise le règne eucaryote. Il est absent chez les cellules procaryotes.

Remarques :

– Les **protistes** sont des **unicellulaires** qui peuvent se subdiviser parfois arbitrairement en **protophytes**, appartenant au règne végétal (ex : algues unicellulaires), et **protozoaires**, du règne animal (ex : amibes).
– Les **pluricellulaires** peuvent être classés en **métaphytes**, appartenant au règne végétal, et **métazoaires**, du règne animal.
– On estime à **10^{14} soit cent mille milliards** le nombre de cellules composant un être humain adulte.

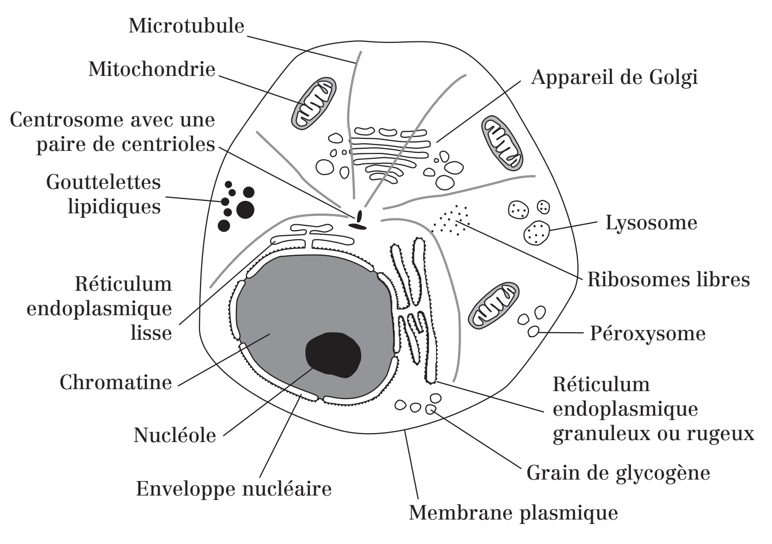


Fig. 2.1 : Schéma d'une cellule eucaryote animale avec ses principaux composants

2. Compartimentation de la cellule eucaryote

a) Le noyau eucaryote

Le noyau eucaryote est un compartiment délimité par **l'enveloppe nucléaire,** percée de **pores nucléaires** qui permettent les échanges entre le noyau et le **cytoplasme (échanges nucléocytoplasmiques**).

Le noyau contient **l'ADN** (Acide DésoxyriboNucléique), fragmenté en **chromosomes** et dans lequel est stockée l'information génétique.

b) Le cytoplasme

Le cytoplasme contient plusieurs types de constituants individualisés sur le plan morphologique, mais métaboliquement interactifs :

• Le cytosol (= hyaloplasme)

Le cytosol est une sorte de gel dans lequel baignent **organites** cellulaires, **cytosquelette, ribosomes** libres et plusieurs types **d'inclusions** non limitées par une membrane (lipides, glycogène). De nombreuses réactions biochimiques ont lieu dans le cytosol (ex : glycolyse).

Remarque : Cytoplasme = cytosol + organites, cytosquelette, ribosomes et inclusions.

• Le système endomembranaire

Le **système endomembranaire** est un ensemble de compartiments membranaires intercommunicants car les constituants de leur membrane et les molécules solubles dans leur **lumière** (= cavité) peuvent passer d'un compartiment à l'autre par des phénomènes de flux membranaires.

Ces compartiments membranaires communiquent entre eux par l'intermédiaire de **vésicules**. On distingue ainsi le **réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, endosomes, lysosomes et les vésicules.**

• Les mitochondries et les péroxysomes

Les mitochondries assurent la **respiration cellulaire** (consommation d'O_2, production de CO_2 et d'H_2O) et la **synthèse de molécules riches en énergie** (Adénosine Tri-Phosphate ou ATP). Elles jouent aussi un rôle majeur dans la mort cellulaire programmée ou **apoptose**.

Les péroxysomes sont de petits organites impliqués dans la **destruction des radicaux libres** (détoxification).

• Le cytosquelette

Le cytosquelette est un réseau de filaments protéiques permettant de maintenir la forme de la cellule et l'agencement de ses organites dans le cytoplasme.
Il est aussi responsable de mouvements cellulaires et du trafic intracellulaire.

c) La membrane plasmique

C'est une frontière entre le cytoplasme et l'environnement extracellulaire. Elle permet et régule les échanges entre les milieux intra et extracellulaires. Elle permet ainsi à la cellule d'interagir avec son environnement.

Point cours

- Savoir légender une cellule eucaryote.
- Connaître la notion d'organismes uni et pluricellulaires.
- Connaître les principaux organites et savoir décrire brièvement leur rôle.
- Savoir distinguer cellule eucaryote et cellule procaryote.

La cellule procaryote

Une cellule procaryote est définie par **l'absence de noyau.** On distingue les **bactéries et les cyanobactéries.**
Un exemple de bactérie très étudiée et utilisée couramment au laboratoire est celui ***d'Escherichia coli*** (*E. coli).*
Les bactéries sont des organismes unicellulaires, **aérobies** ou **anaérobies** (ou les deux).

Toutes les bactéries sont entourées par une membrane plasmique. La membrane plasmique est recouverte le plus souvent d'une **paroi** cellulaire, d'épaisseur variable, qui donne sa forme à la bactérie et la rigidifie.

En bactériologie médicale, on distingue essentiellement les bactéries **Gram +** et les bactéries **Gram –** grâce à la coloration de Gram :
- **Les bactéries Gram –** se colorent en rose : Elles ont une membrane lipidique externe et une paroi fine.
- **Les bactéries Gram +** se colorent en violet : Elles n'ont pas de membrane externe et ont une paroi épaisse.

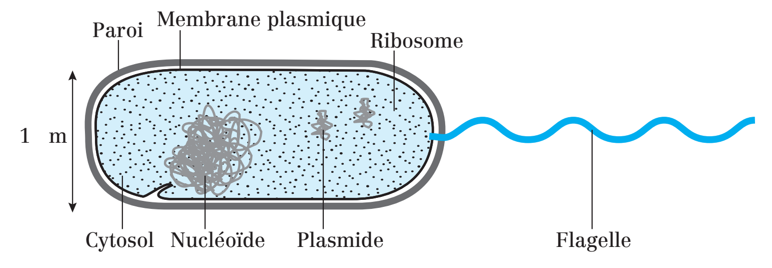


Fig. 3.1 : Structure d'une bactérie de type bacille flagellé

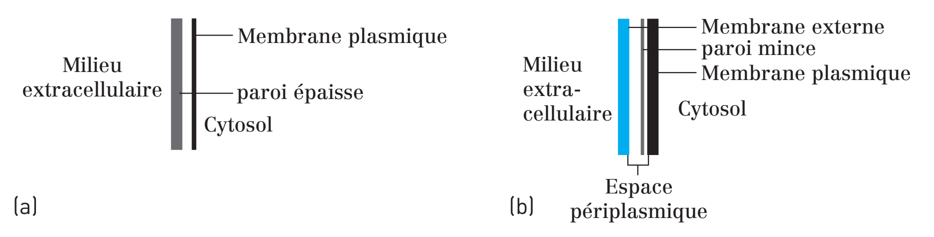


Fig. 3.2 : Parois d'une bactérie Gram + (a) et d'une bactérie Gram – (b)

Particularités des bactéries :

- Les bactéries n'ont pas de système endomembranaire (donc pas d'enveloppe nucléaire), pas de mitochondrie, ni de péroxysome.
- Elles ne possèdent pas de cytosquelette à proprement parler.
- Des ribosomes sont visibles au microscope électronique à transmission dans le cytosol des bactéries.
- Leur génome se présente sous la forme d'un seul chromosome : le **nucléoïde**. C'est une molécule d'ADN **bicaténaire** et circulaire.
- Le chromosome bactérien est fixé à des invaginations de la membrane plasmique : les **mésosomes**.

Les bactéries peuvent parfois contenir une ou plusieurs molécules d'ADN bicaténaires, circulaires et extra-chromosomiques : les **plasmides**. Les plasmides sont des structures facultatives. Ils codent généralement des caractères qui apportent un avantage sélectif et qui ne sont pas codés par le chromosome bactérien (ex : résistance aux antibiotiques, toxines).

Les bactéries se divisent par **scissiparité.** Ces divisions peuvent être très rapides (20 min dans le cas de *E.coli* en conditions favorables) si les bactéries sont dans un environnement nutritif suffisant.

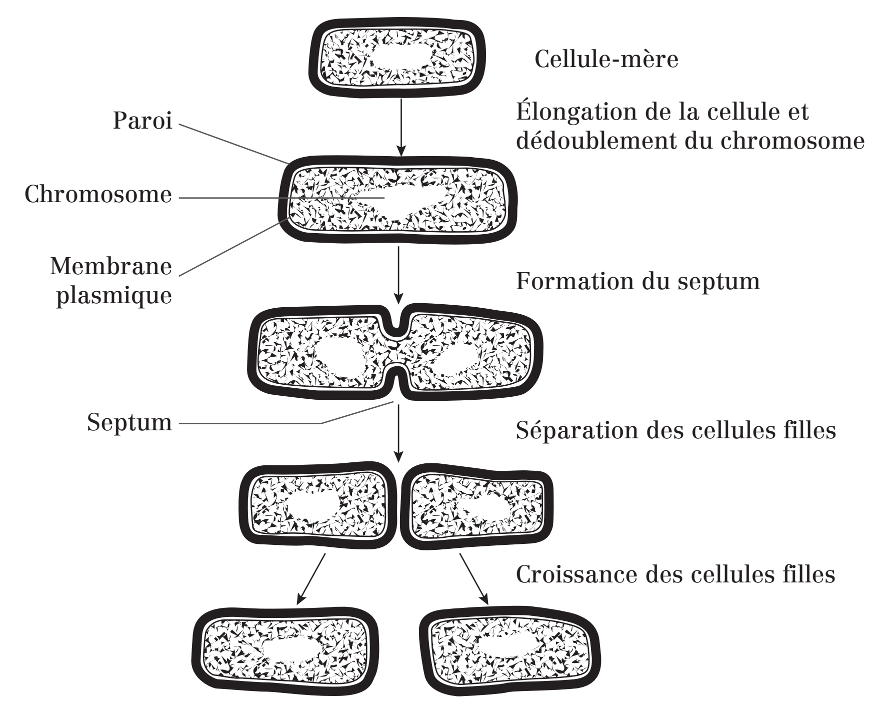


Fig. 3.4 : Fission binaire chez une bactérie

Remarque

Les **archaebactéries** sont des microorganismes qui ont longtemps été classés dans le groupe des bactéries. Elles sont qualifiées **d'extrémophiles** car elles vivent et se développent dans des conditions extrêmes, incompatibles avec la vie de tous les autres organismes (ex : températures de 100 °C, pH = 1, milieux très salés, fortes pressions…). Un exemple d'archaebactérie est celui de *Thermophilus aquaticus*.

On admet aujourd'hui que les bactéries, les archaebactéries et les eucaryotes ont un ancêtre commun, le **progénote**, dont sont issus successivement les bactéries, puis les archaebactéries et enfin les eucaryotes :

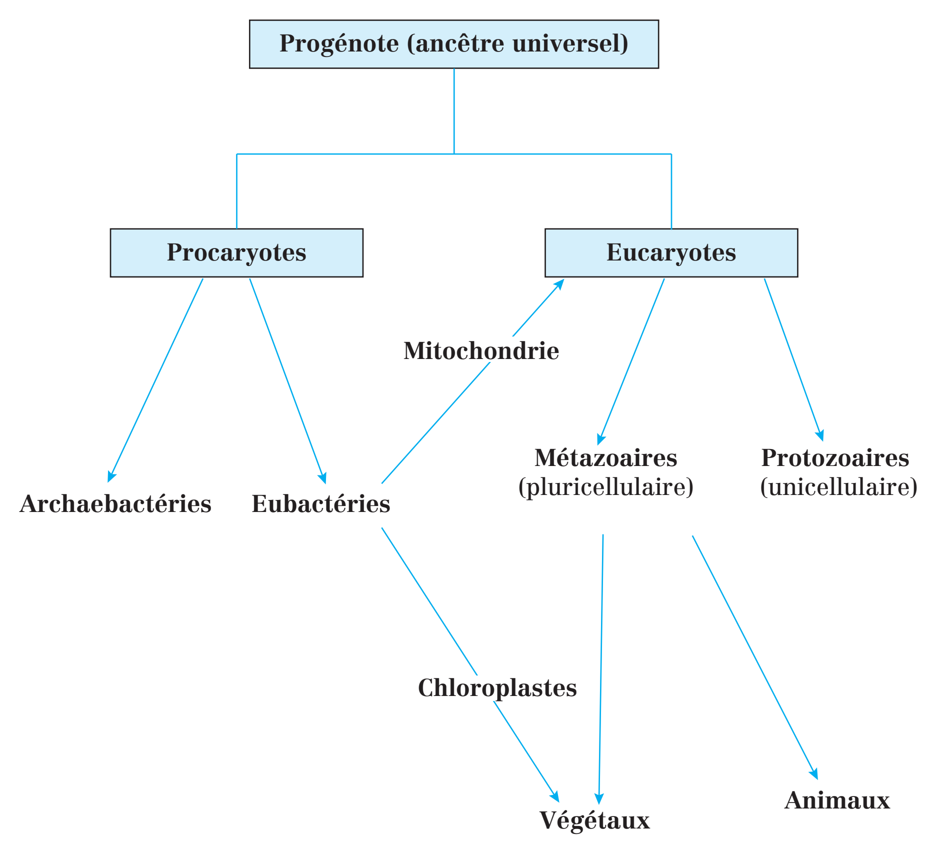


Fig. 3.5 : Correspondance et évolution des cellules depuis le progénote

Organisme	Bactéries, cyanobactéries.	Protistes, champignons, végétaux et animaux.
Taille de la cellule	1 à 10 µm de long.	5 à 100 µm de long.
Métabolisme	Anaérobie ou aérobie (ou les deux).	Aérobie.
Organites	Aucun.	Noyau, mitochondries, chloroplastes, Réticulum endoplasmique, App. de Golgi…
ADN	ADN cytoplasmique circulaire.	ADN très long, contenant de nombreuses régions non codantes ; entouré par l'enveloppe nucléaire.
ARN et protéines	ARN et protéines synthétisées dans le même compartiment (cytosol).	ARN synthétisé dans le noyau, protéines synthétisées dans le cytosol.
Cytoplasme	Pas de cytosquelette, pas d'endocytose ou d'exocytose.	Cytosquelette composé de filaments protéiques ; Endocytose et exocytose.
Division cellulaire	Chromosomes séparés par leur attache sur la membrane plasmique.	Chromosomes séparés par le fuseau mitotique.
Organisation cellulaire	Principalement unicellulaire	Principalement pluricellulaire avec différenciation cellulaire.

Tableau 3.1 : Récapitulatif des principales différences entre cellule eucaryote et cellule procaryote

Point cours

- Savoir décrire une cellule procaryote. Connaître les deux familles principales.
- Savoir distinguer bactérie Gram + de bactérie Gram – sur le plan morphologique.
- Connaître le mode de division cellulaire des bactéries et savoir le distinguer des cellules eucaryotes.
- Connaître les principales différences anatomiques et fonctionnelles entre cellule procaryote et cellule eucaryote.
- Connaître l'existence des archaebactéries.

Les virus (acaryotes)

Les virus sont des **structures acellulaires**, infectieux, constitués **au minimum d'un acide nucléique (ADN ou ARN) et de protéines**.
Ils dépendent de cellules vivantes pour se répliquer. Pour cela, ils sont capables de perturber profondément et/ou durablement l'information génétique des cellules qu'ils infectent.
Ce sont des **parasites intracellulaires obligatoires.**

On distingue :
- Les **virus des vertébrés**, très nombreux, chez lesquels on retrouve de nombreux agents pathogènes (environ 200 espèces sont pathogènes pour l'homme).
- Les virus de bactéries ou **bactériophages**.
- Les virus d'algues, d'invertébrés, de plantes…

1. Structure des virus

Leur taille se situe en général **entre 10 et 100 nm**, ils sont donc invisibles au microscope optique. On utilise donc le microscope électronique. Les plus petits sont un peu plus grands que des ribosomes, les plus grands sont un peu plus petits que des petites bactéries.
Les virus sont essentiellement composés de trois éléments :
- un **génome ou matériel génétique** ou acide nucléique ;
- une **capside protéique** (pas toujours présente selon les virus…) ;
- une **enveloppe lipidique** (pas toujours présente selon les virus…).

a) L'acide nucléique

Sa nature et sa structure sont extrêmement variables. On distingue :
- Des **virus à ARN** double brin (bicaténaire) ou simple brin (monocaténaire).
- Des **virus à ADN** double brin ou simple brin, linéaire ou circulaire.

b) La capside

La capside est une coque protéique rigide. La **capside** renferme et protège l'acide nucléique. L'ensemble acide nucléique + capside est dit **nucléocapside.**
On trouve des **virus « nus »**, pour lesquels la nucléocapside constitue le virus entier, et des **virus enveloppés**, pour lesquels la capside est entourée d'une enveloppe lipidique.

Remarques :

La structure de la capside définit la forme du virus : on parle de symétrie de la capside qui permet de distinguer deux principaux groupes : les **virus à symétrie cubique** (exemple du poliovirus) et les virus à **symétrie hélicoïdale** (exemple du virus de la mosaïque du tabac ou VMT).

Lorsque la symétrie n'est pas totalement hélicoïdale ou icosaédrique, on parle de **virus complexe**. Ils peuvent porter des queues ou d'autres structures (comme beaucoup de bactériophages), ou encore avoir des parois complexes, multicouches comme le virus de la vaccine (proche de la variole).

c) L'enveloppe lipidique

Les virus ayant une enveloppe sont qualifiés de **virus enveloppés**. Cette enveloppe est de type bicouche lipidique. Elle entoure la nucléocapside. Dans cette enveloppe, sont enchâssées des **protéines ou glycoprotéines.**

Exemples de virus et de leur structure :

- **Virus de la grippe** (*Influenza virus*) : il est constitué de 8 fragments d'ARN inclus dans des capsides en hélice flexiques (contrairement à celle du VMT), le tout entouré d'une enveloppe.
- **Le VIH** est aussi un virus enveloppé.

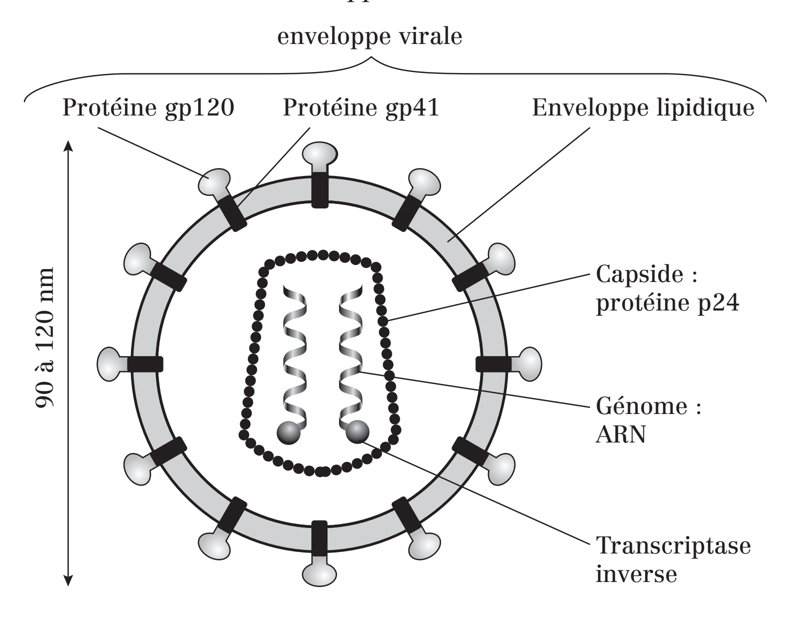


Fig. 4.1 : Structure d'un virus enveloppé à ARN : le VIH

Note : La transcriptase inverse désigne l'enzyme nécessaire à sa reproduction.

2. Classification des virus

Hormis la classification des virus en fonction de la nature de l'hôte (virus animaux, végétaux, bactériophages…), les virus sont surtout classés selon les critères suivants :

- **nature de l'acide nucléique** : virus à ADN et à ARN ;
- **type de symétrie** : cubique, hélicoïdale ou combinée ;
- **existence d'une enveloppe** : virus nus ou enveloppés.

Ces trois critères définissent la famille.

N.B : on trouve aussi une classification non officielle mais utilisée par les cliniciens qui tient compte de l'hôte, du mode de transmission, de la voie d'entrée du virus et de ses effets pathologiques (ex : virus entériques, respiratoires, oncogènes…).

Point cours

– Connaître la définition simple d'un virus.
– Savoir situer la taille d'un virus vis-à-vis des cellules eucaryote et procaryote.
– Connaître les principaux éléments structuraux des virus et leurs caractéristiques.
– Savoir dégager une classification des virus selon les éléments structuraux.

Formule concours Introduction à la cellule

1. Parmi les composés suivants, quel est le plus petit ?
- **A.** cellule animale
- **B.** bactérie
- **C.** cellule végétale
- **D.** virus
- **E.** mitochondrie

2. Les cellules eucaryotes :
- **A.** possèdent leur matériel génétique enfermé dans une double membrane appelée enveloppe nucléaire
- **B.** possèdent un nucléole
- **C.** possédent un nucléoïde
- **D.** ne sont pas compartimentées
- **E.** ont une taille généralement supérieure à celle des cellules procaryotes

3. À propos du matériel génétique des cellules eucaryotes en interphase, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) juste(s) ?
- **A.** Il est enfermé à l'intérieur d'une double membrane
- **B.** L'enveloppe nucléaire est percée de pores
- **C.** L'ADN est condensé sous forme de chromatine
- **D.** Il baigne dans le cytosol
- **E.** L'ADN est associé à des histones

4. Le(s)quel(s) des composants cellulaires suivants se présente(nt) sans membrane ?
- **A.** Enveloppe nucléaire
- **B.** Mitochondrie
- **C.** Nucléole
- **D.** Appareil de Golgi
- **E.** Réticulum endoplasmique

5. Parmi les organites suivants, le(s)quel(s) ne fait (font) pas partie du système endomembranaire ?
- **A.** Réticulum endoplasmique
- **B.** Mitochondrie
- **C.** Appareil de Golgi
- **D.** Lysosome
- **E.** Centrosome

6. Quelles sont les caractéristiques de la cellule bactérienne ?
- **A.** Elle contient généralement un seul chromosome qui n'est pas enfermé dans un noyau limité par une enveloppe
- **B.** Elle possède des mitochondries
- **C.** Elle ne possède jamais de flagelle
- **D.** Elle renferme des éléments structuraux correspondant au réticulum endoplasmique rugueux des eucaryotes
- **E.** Elle possède une paroi

7. Les cellules procaryotes :
- **A.** possèdent un seul chromosome circulaire
- **B.** se divisent par mitose
- **C.** se divisent par méiose
- **D.** se divisent par scissiparité
- **E.** peuvent posséder des petits fragments d'ADN extra-chromosomiques circulaires appelés plasmides

8. À propos des procaryotes, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) juste(s) ?
- **A.** Les bactéries ont toujours plusieurs chromosomes circulaires (plasmides)
- **B.** Les bactéries sont des organismes pluricellulaires
- **C.** L'ADN bactérien est en contact direct avec le cytosol
- **D.** Les bactéries n'ont pas de membrane plasmique mais une paroi
- **E.** *E. coli* est une eubactérie

9. Le(s)quel(s) des constituants cellulaires se trouve(nt) dans les cellules procaryotes ?
- **A.** Mitochondrie
- **B.** Ribosome
- **C.** Enveloppe nucléaire
- **D.** Centrosome
- **E.** Réticulum endoplasmique

10. Les virus :
- **A.** sont plus gros que les bactéries
- **B.** possèdent un nucléoplasmide
- **C.** leur matériel génétique peut être uniquement de l'ARN
- **D.** appartiennent aux procaryotes
- **E.** sont dépendants d'une cellule hôte qu'ils infectent

Corrigés formule concours Introduction à la cellule

1. **Réponse : D**

2. **Réponses : A B et E**

C Le nucléoïde est la région du cytoplasme bactérien contenant le matériel génétique.
D Les cellules eucaryotes sont compartimentées notamment grâce au RE et à l'appareil de Golgi.

3. **Réponses : A B C et E**

Le matériel génétique eucaryote, en interphase, se trouve dans le noyau.

4. **Réponse : C**

Le nucléole est la région du noyau contenant les ARN ribosomaux.

5. **Réponses : B et E.**

On retrouve également les péroxysomes qui ne font pas partie du système endomembranaire.

6. **Réponses : A et E**

Les bactéries ne possèdent pas de mitochondrie ni de réticulum endoplasmique. Elles peuvent avoir un flagelle (cas des bacilles).

7. **Réponses : A D et E**

Ce sont les cellules eucaryotes qui se divisent par mitose (cellules somatiques) et méiose (cellules germinales).

8. **Réponses : C et E**

A Les plasmides sont des éléments facultatifs des bactéries.
B Les bactéries sont des organismes unicellulaires.
D Les bactéries ont une membrane plasmique, en plus de la paroi.

9. **Réponse : B**

Tous les autres éléments sont présents dans les cellules eucaryotes.

10. **Réponses : C et E**

A Les virus sont plus petits que les bactéries.
B Ils peuvent posséder une nucléocapside.
D Les virus appartiennent aux acaryotes.

2. La membrane plasmique

7 Structure et composition de la membrane plasmique des cellules eucaryotes
8 Les lipides membranaires
9 Propriétés des lipides membranaires
10 Les protéines membranaires
11 Le glycocalix (= « cell coat » ou manteau cellulaire)
12 Transports membranaires
13 Transports vésiculaires
14 Formule concours La membrane plasmique
15 Corrigé formule concours

Structure et composition de la membrane plasmique des cellules eucaryotes

La membrane plasmique appartient aux membranes cellulaires. Elle sépare le milieu extracellulaire du milieu intracellulaire (= cytosol). On la distingue ainsi des **membranes cellulaires des organites** qui ont un rôle de compartimentation (séparation du compartiment intérieur, ou « lumière », du cytosol).

1. Définition de la membrane plasmique

Structure **fluide et dynamique** séparant le milieu intracellulaire du milieu extracellulaire. Sa composition est liée à de nombreux processus cellulaires et contribue à **l'identité de la cellule**.
Épaisseur moyenne de **7,5 nm** mais pouvant varier au niveau de structures spécifiques internes comme les radeaux lipidiques.

2. Caractéristiques de la membrane plasmique

- **Composée d'une bicouche de phospholipides** : assure la stabilité de la membrane par rapport aux deux milieux liquidiens qui la bordent (milieux intra et extracellulaire).
- **Contient un stérol** : le cholestérol, qui a un rôle structural.
- **Des protéines et/ou glycoprotéines** sont insérées dans la bicouche et interviennent dans de nombreux processus (transport, récepteur, enzyme, adhérence…).
- **Organisation asymétrique** entre les deux feuillets liée à la composition en phospholipides, la nature des protéines insérées, la présence ou non de glucides, liens avec le cytosquelette, avec la matrice extracellulaire…
- **Composition chimique hétérogène** qui varie d'un type cellulaire à un autre ou bien entre deux régions différentes au sein de la cellule.

3. Structure de la membrane plasmique

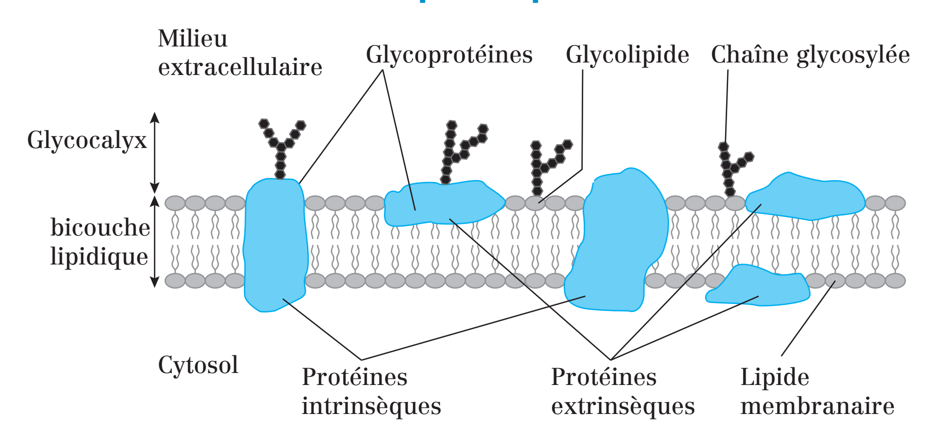


Fig. 7.1 : Structure de la membrane plasmique

4. Répartition des composants de la membrane plasmique

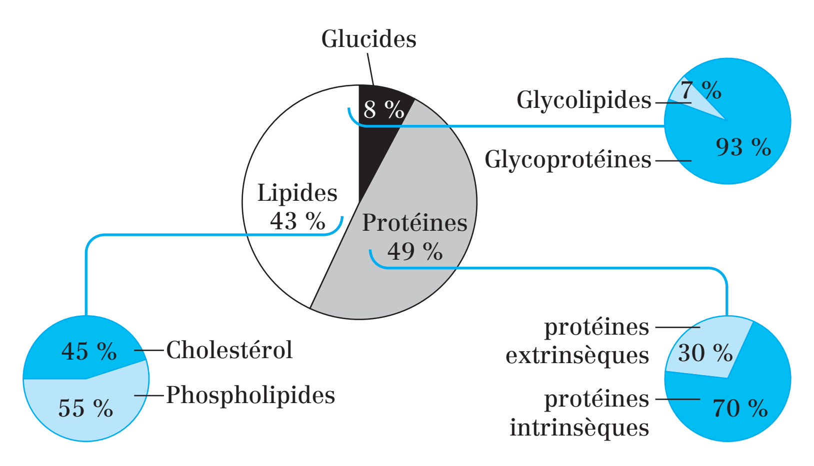


Fig. 7.2 : Répartition des composants de la membrane plasmique

Ainsi, la membrane plasmique comporte trois types de composants :

Des lipides membranaires :

- **Glycérophospholipides** (les plus abondants)
- **Sphingolipides**
- **Cholestérol** (= stéroïde)

Des protéines membranaires :

- **Protéines intrinsèques**
- **Protéines ancrées**
- **Protéines périphériques = extrinsèques**

Le glycocalix = « manteau cellulaire » ou « cell coat » :

Ensemble de glycannes (polymères glucidiques) liés de manière covalente aux protéines et lipides de la membrane plasmique (glycoprotéines et glycolipides respectivement). Ces glycannes sont présents **uniquement sur le feuillet externe de la membrane**.

N.B : Les lipides étant des molécules plus petites (PM < 1 000) que les protéines (PM d'une protéine à quatre domaines transmembranaires ≈ 20 à 50 000), la membrane plasmique comporte **environ 50 lipides pour une protéine.**

Point cours

- Connaître les composants de la membrane plasmique et leurs dérivés.
- Connaître la répartition de ces composants dans la membrane plasmique.
- Connaître les caractéristiques de la membrane plasmique.
- Connaître l'agencement de ces composants au travers de la structure de la membrane plasmique.

Les lipides membranaires

1. Généralités

– Ils représentent environ **50 %** de la masse membranaire (= poids sec de la membrane).
– On distingue 3 types :
- **Les glycérophospholipides** (les plus abondants)
- **Les sphingolipides** (dont sphingomyéline)
- **Un stéroïde : le cholestérol**

2. Les différents lipides

a) Les glycérophospholipides

Le glycérophospholipide le plus simple est **l'acide phosphatidique**. Les autres sont des **dérivés** de l'acide phosphatidique.
On distingue ainsi :
– **Acide phosphatidique** : 2 acides gras + 1 glycérol + 1 phosphate ;
– **Autres glycérophospholipides** : 2 acides gras + 1 glycérol + 1 phosphate + 1 alcool (sérine, choline, éthanolamine). En fonction de l'alcool lié par une liaison ester au phosphate on obtient :
  - Phosphatidylsérine (PS)
  - Phosphatidyléthanolamine (PE)
  - Phosphatidylcholine (PC) = lécithine

Les glycérophospholipides assurent la fluidité membranaire nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires liées à la membrane plasmique : **communication, transport, mouvements, adhésion.**

b) Les sphingolipides

Différence avec les glycérophospholipides : le glycérol est remplacé par la sphingosine. On distingue :
- Céramide = sphingosine + acide gras
- Sphingophospholipides = sphingosine + acide gras + phosphate + alcool.

Le plus connu : **sphyngomyéline (où alcool = choline)**
- Sphingoglycolipides **dont :**

– **Ganglioside** = céramide + oses + acide sialique
– **Cérébroside =** céramide + oses
– **Sulfatide =** céramide + oses sulfatés

Les sphingolipides ont essentiellement un rôle dans la transmission du signal et la reconnaissance intercellulaire.

Remarque : Sphingomyéline = composant de la gaine de myéline de l'axone des neurones.

Glycérol

$CH_2OH-CHOH-CH_2OH$ = HO–, HO–, –OH

Sphingosine

$CH_3-(CH_2)_{12}-CH{=}CH-CHOH$, H_2N-CH, CH_2OH = H_2N–, –OH

Acide gras

$CH_3-(CH_2)_n-COOH$ = R – COOH

Phosphate

$HO-P(=O)(OH)-OH$ = Ⓟ

Glycérophospholipides

HO–, HO–, –OH + Ⓟ + R1 – COOH, R2 – COOH → R1 – C(=O) – O–, R2 – C(=O) – O–, – O – Ⓟ + $2H_2O$

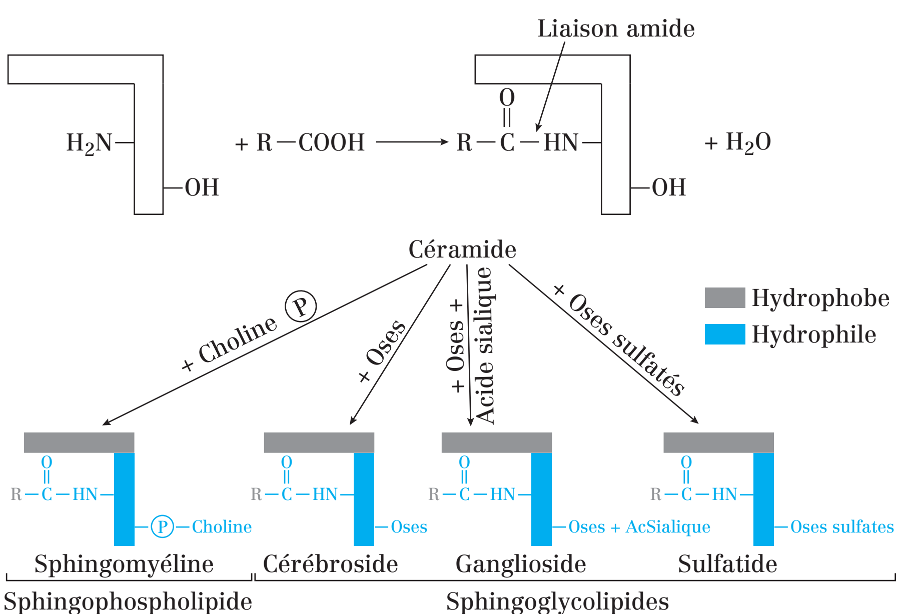
Liaisons ester

Acide phosphatidique

R1 – C(=O) – O–, R2 – C(=O) – O–, – O – Ⓟ – X

X = alcool = Sérine ; Éthanolamine ou Choline

Phosphatidyl X



c) Le cholestérol (environ 25 % des lipides membranaires) :
Il n'y a pas de cholestérol dans la membrane plasmique des procaryotes, par contre il est présent dans celle des eucaryotes.

Chez les eucaryotes, il n'y a pas de cholestérol dans les membranes des organites. Il peut donc être utilisé comme un marqueur spécifique de la membrane plasmique.

Il se répartit de façon égale entre les deux feuillets de la bicouche.

C'est un **monoalcool polycyclique et insaturé** de formule $C_{27}H_{45}OH$ ($M = 386\ g.mol^{-1}$).
Le cholestérol est **amphiphile** : hydrophile grâce à son groupement –OH, hydrophobe grâce aux 4 cycles carbonés et à sa chaîne latérale aliphatique.

Cours

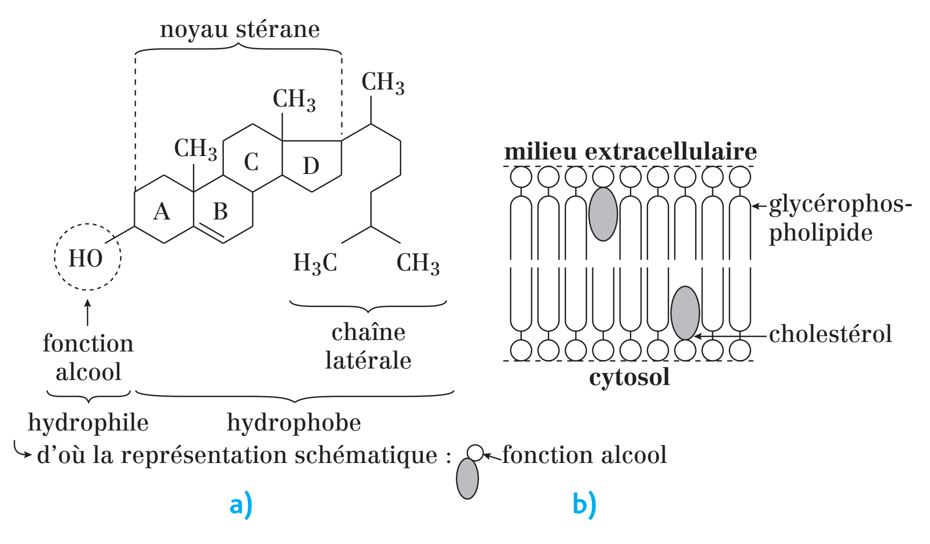


Fig. 8.1 : a) Structure du cholestérol et sa représentation schématique
b) Localisation du cholestérol au sein de la membrane plasmique

Le cholestérol régule la fluidité membranaire : il rigidifie la membrane à haute température et la fluidifie à basse température.

Remarques :

– La plupart des phospholipides sont synthétisés sur la face cytosolique de la membrane du réticulum endoplasmique.
– Les sphingolipides sont synthétisés sur la face luminale des citernes golgiennes.

Point cours

– Connaître les différents lipides membranaires et leur composition.
– Savoir distinguer les parties hydrophiles et hydrophobes afin d'en déduire la disposition au sein de la membrane plasmique.
– Connaître le lieu de synthèse de certains de ces lipides.

Propriétés des lipides membranaires

1. Organisation en milieu aqueux

Lorsque les lipides membranaires sont en phase aqueuse, ils peuvent s'organiser de plusieurs manières différentes :

a) Bicouche lipidique

Les têtes polaires sont dirigées vers l'extérieur, en contact avec le milieu aqueux.
Les queues apolaires sont dirigées vers le centre, elles font des interactions hydrophobes entre elles et sont protégées du milieu aqueux grâce aux têtes polaires. Cette organisation correspond à celle des membranes cellulaires.

b) Micelle

Ce sont des structures sphériques dans lesquelles les têtes polaires sont orientées vers l'extérieur et les queues hydrophobes sont au centre, protégées du milieu aqueux par les têtes polaires. On les obtient suite à des traitements de la membrane plasmique par des détergents.

c) Liposome

Ce sont des structures artificielles, fabriquées *in vitro*. Les liposomes ont la forme de petites vésicules sphériques délimitées par une double couche lipidique et remplies de milieu aqueux.

Ils peuvent être utilisés comme vecteurs pour délivrer des drogues ou des médicaments à des cellules car ils ont la capacité de fusionner avec la membrane plasmique pour y délivrer leur contenu.

2. Les lipides dans l'architecture fonctionnelle de la membrane plasmique

a) Tous ces lipides sont amphiphiles

Ils présentent une **partie hydrophobe** (ex : chaînes d'acides gras pour les glycérophospholipides) et une **partie hydrophile**.
Cette propriété leur permet de s'organiser en bicouche englobant les protéines intrinsèques. Ces dernières interagissent par liaisons hydrophobes grâce à leurs chaînes d'acides aminés hydrophobes.

b) Répartition asymétrique entre les deux feuillets

Trois raisons au moins expliquent cette asymétrie :

1) Les chaînes glucidiques portées par les protéines et les lipides sont **toujours extracellulaires**.

2) Les lipides membranaires sont répartis de façon asymétrique sur les deux feuillets :
- **feuillet externe** : Sphingomyéline, Phosphatidylcholine, Glycolipides
- **feuillet interne** : Phosphatidyléthanolamine, Phosphatidylsérine

3) Les protéines membranaires sont asymétriques : Les **ponts disulfures** sont du côté extracellulaire (car le cytosol est un environnement réducteur).

c) Fluidité de la membrane plasmique

La membrane plasmique n'est pas une structure figée mais très fluide dans laquelle les lipides et les protéines peuvent se déplacer. La fluidité dépend de plusieurs paramètres :

• **La nature des acides gras constitutifs des phospholipides** :
- Les acides gras insaturés augmentent la fluidité et les acides gras saturés rigidifient la membrane plasmique.
- Plus la chaîne carbonée de ces acides gras est longue, plus la membrane est rigide.

• **La quantité de cholestérol** : La fluidité diminue quand la quantité de cholestérol augmente.

• **La température** : La fluidité augmente lorsque la température augmente.

d) Mouvements des lipides

Trois types de mouvements sont possibles pour les lipides :
- **rotation** sur eux-mêmes
- déplacement **dans un même feuillet** : **diffusion latérale**
- **changement de feuillet** : **flip-flop** ou **diffusion transversale**. Le flip-flop des lipides nécessite l'intervention d'enzymes : les **flippases** (nécessitent de l'énergie sous forme d'ATP).

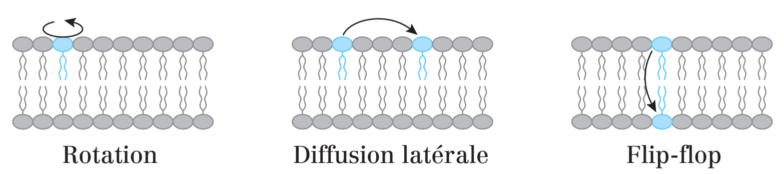


Fig. 9.1 : Les trois types de mouvements des lipides membranaires

e) Les radeaux lipidiques

Ce sont des **micro-domaines lipidiques** appelés encore **« rafts »** ou **DIG** *(Detergent Insoluble Glycolipid enriched microdomain)*. Ils occupent de petites régions de la membrane plasmique et sont plus rigides que le reste de la membrane plasmique. Ils peuvent se déplacer dans la membrane plasmique. Ces domaines sont enrichis en :

– cholestérol ;
– glycolipides ;
– sphingolipides ;
– glycoprotéines ancrées par le GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol).

Ils portent des agrégats de **cavéoline** sur leur face cytosolique.

– Les DIG portent des récepteurs sur leur face extracellulaire et servent de site de fixation pour des protéines extracellulaires.
– Ils peuvent se rassembler entre eux pour former des domaines plus étendus.

Point cours

– Connaître les différentes possibilités d'organisation des protéines en milieu aqueux.
– Connaître les trois types de mouvements de phospholipides au sein de la membrane.
– Connaître les critères de la fluidité membranaire.
– Connaître la notion d'asymétrie membranaire.
– Connaître les radeaux lipidiques et leurs particularités structurales.

Les protéines membranaires

1. Généralités

Les protéines membranaires assurent **la plus grande partie des fonctions spécialisées** de la cellule vis-à-vis de son environnement. Elles constituent environ 50 % du poids sec de la membrane. Leur classification repose sur la façon dont elles sont disposées dans la membrane.

Rappel sur les protéines :

– Les protéines sont synthétisées par **traduction** des ARNm.
– Elles sont composées d'acides aminés reliés les uns aux autres par des liaisons covalentes : les **liaisons peptidiques**.
– Elles possèdent chacune une **extrémité N-terminale** et **une extrémité C-terminale**.

2. Les protéines intrinsèques

a) Les protéines transmembranaires

Ces protéines :

• Sont liées de façon très étroite à la membrane et donc très difficiles à extraire. Pour les purifier on utilise soit des **détergents** (ex : Triton X 100 ou SDS) soit des **solvants organiques**.

• Traversent la membrane une ou plusieurs fois. Quand elles la traversent une fois elles sont **bitopiques**, quand elles la traversent plusieurs fois elles sont **polytopiques**. Les interactions entre les lipides membranaires et les protéines transmembranaires sont **non-covalentes** et se font par l'intermédiaire des acides aminés hydrophobes de la protéine.

• Les **domaines transmembranaires** s'étendent en général sur une vingtaine d'acides aminés et sont souvent organisés en hélice α.

• Les **domaines extracellulaires et cytosoliques** de ces protéines sont généralement hydrophiles.

• Les **parties extracellulaires** de la protéine peuvent être glycosylées.

Il existe certaines protéines transmembranaires qui ne traversent pas la membrane de part en part et qui ont un domaine transmembranaire en **épingle à cheveux** (Ex : la cavéoline entre et ressort côté cytosolique). On parle de protéines **monotopiques**.

b) Les protéines ancrées

Ces protéines sont associées à des lipides membranaires par **liaison covalente**. Il existe des protéines liées au feuillet interne de la membrane plasmique par l'intermédiaire :

– d'un acide gras : ce sont les protéines **acylées** ;
– d'un alcool gras : ce sont les protéines **prénylées**.

Dans les deux cas, la protéine est liée de façon covalente avec l'acide ou l'alcool gras et ce dernier fait des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet interne (ex : les protéines G).

Il existe également des protéines ancrées dans le feuillet externe par l'intermédiaire du phosphatidylinositol. Ces protéines sont dites **glypiées** ou **ancrées par le GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol)**.
La liaison entre le phosphatidylinositol et la protéine est covalente et les acides gras du phosphatidylinositol font des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet externe de la membrane plasmique.

3. Les protéines extrinsèques (ou périphériques)

Ces protéines peuvent **se trouver du côté extracellulaire ou cytosolique**. Elles ne sont jamais liées de façon covalente à la bicouche lipidique, elles font des interactions faibles (**liaisons hydrogènes** ou **ioniques**) avec :

– les têtes polaires des lipides membranaires ;
– les régions polaires de protéines intrinsèques.

Ces protéines se détachent de la membrane (et donc se purifient) par simple modification du pH ou de la force ionique.
Les protéines extrinsèques extracellulaires peuvent être **glycosylées**.

Les protéines membranaires

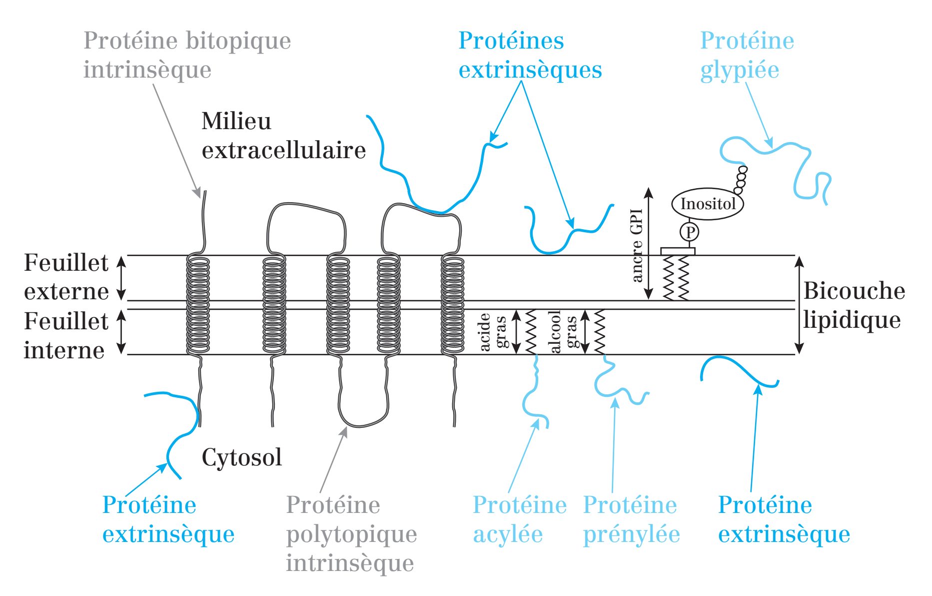


Figure 10.1 : Les protéines membranaires

Remarque : Mouvements des protéines au sein de la membrane.
Seulement deux types de mouvements sont possibles pour les protéines :
- rotation sur elle-même ;
- diffusion latérale (phénomène mis en évidence par des expériences de fusion cellulaire). ATTENTION : les protéines ne font pas de flip-flop !

Point cours

- Connaître les trois catégories de protéines membranaires et leur disposition dans la membrane plasmique.
- Savoir par quels moyens ces protéines sont en contact avec la membrane plasmique.
- Connaître des exemples de fonction de ces protéines au sein de la membrane plasmique.

Le glycocalix (= « cell coat » ou manteau cellulaire)

1. Généralités

Les protéines et lipides membranaires faisant **face au milieu extracellulaire** sont glycosylés (10 % des phospholipides sont glycosylés). L'ensemble des glucides forme un manteau appelé **glycocalix.**

Les glucides sont le plus souvent des **oligosides hétérogènes** c'est-à-dire des combinaisons de plusieurs monosaccharides connus plus ou moins modifiés : mannose, glucose, galactosamine, acide N acétyl neuraminique…

Les glucides constitutifs de ce manteau (= glycannes) représentent un ensemble spécifique de marqueurs biologiques impliqués dans :
- **la reconnaissance et l'identité** des cellules (ex : marqueurs glucidiques des groupes sanguins à la surface des hématies) ;
- **leur adhésion** avec leur environnement.

2. Marqueurs glucidiques d'identification cellulaire

a) Groupes sanguins

La spécificité des antigènes membranaires des globules rouges, ou hématies, dépend de la nature des oligosaccharides constitutifs. Ces oligosaccharides sont portés par des glycolipides membranaires.
Exemple : fucose et galactosamine spécifiques des antigènes du groupe A, tandis que fucose et galactose spécifiques des antigènes du groupe B.

b) Le complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH

Glycoprotéines des cellules nucléées codées par une vingtaine de gènes polyalléliques. On distingue :
- **CMH I** : présent sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme ;
- **CMH II** : présent sur certaines cellules immunitaires (cellules présentatrices de l'antigène : macrophages, lymphocyte B, cellules dendritiques).

3. Glucides et adhérence cellulaire

Adhérence liée aux **CAM (*« cell adhesion molecules »*)** = glycoprotéines membranaires.
Exemples : **sélectines, intégrines, cadhérines.**

Ces glucides ont un rôle dans :

- La migration cellulaire. Ex : sélectine et migration des lymphocytes au travers des vaisseaux sanguins par diapédèse ; N-cadhérine et interaction des cellules au cours de la mise en place du réseau neuronal embryonnaire (tube neural par exemple…).
- L'adhérence cellule/cellule. Ex : E-cadhérine.
- L'adhérence cellule/matrice extracellulaire. Ex : intégrine.

Point cours

– Connaître la notion de glycocalix.
– Savoir la localisation du glycocalix.
– Connaître les rôles des motifs glucidiques à la surface des cellules.
– Savoir faire le lien entre ces glucides et les protéines et lipides membranaires.
– Faire le lien avec les fiches sur les jonctions cellulaires et l'adhésion cellulaire.

Transports membranaires

1. Généralités

Pour survivre et/ou assurer sa fonction biologique, la cellule réalise des échanges avec son environnement : récupérer des nutriments dont elle a besoin, échanger des ions en vue de son activation ou bien éliminer des déchets moléculaires issus de son activité. On distingue ainsi les échanges par **transport actif ou passif.**

La membrane plasmique est sélective : certains composants pourront la franchir, d'autres pas. La nature biochimique du composé devant la traverser est donc essentielle :

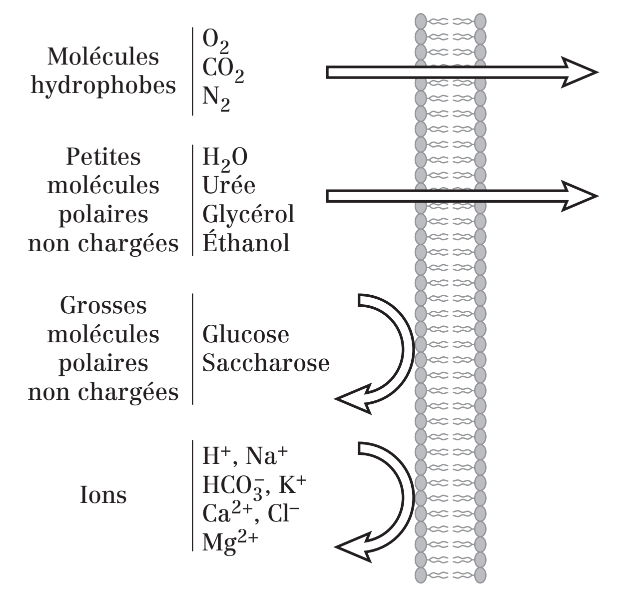


Fig. 12.1 : Perméabilité sélective de la membrane plasmique vis-à-vis de certaines molécules et ions

2. Transports passifs : diffusion simple et diffusion facilitée

Principe :

• Déplacement des solutés **selon leur gradient de concentration** : du milieu le plus concentré en solutés vers le milieu le moins concentré en solutés, jusqu'à égalité de concentration entre les 2 milieux.
• Ne nécessite **pas d'énergie**.

On distingue la **diffusion simple et la diffusion facilitée.**

a) Diffusion simple

Un soluté franchit directement la double couche lipidique. Ce procédé ne nécessite donc pas de transporteur membranaire. La **vitesse de diffusion est proportionnelle :**
– à la différence de concentration entre les 2 milieux ;
– à la température.

Et **inversement proportionnelle** à la taille de l'élément à transporter.
Ex : O_2, CO_2, alcool, molécules liposolubles (acides gras, hormones stéroïdiennes)

b) Diffusion facilitée

Le passage du soluté est assuré grâce à son interaction avec un transporteur membranaire spécifique. Le transport est qualifié d'**uniport**. La vitesse de transport est liée au nombre de transporteurs membranaires. Quand tous les transporteurs sont saturés (occupés), la vitesse du transport atteint un plateau et est donc maximale. On distingue 2 transports facilités :
– **Diffusion facilitée par canal. Ex :** Canal ionique à Na^+, canal K^+, canal H_2O (aquaporine)…
– **Diffusion facilitée par protéine porteuse** → Nécessité d'un changement de conformation du transporteur. **Ex :** transport du glucose (GLUT) présent sur la membrane basale des entérocytes.

3. Transports actifs : transports actifs primaire et secondaire

Principe :
– Transport du soluté réalisé contre son gradient de concentration.
– **Nécessite donc de l'énergie**. En fonction du type d'énergie fournie, on distingue les transports actifs primaire et secondaire.

a) Transport actif primaire

L'énergie est fournie **par l'hydrolyse** d'une molécule d'ATP. Synonyme : pompe ATPase. **Ex :** Pompe Na^+/K^+ ATPase (Fait sortir 3 Na^+ et rentrer 2 K^+ de la cellule) ; Pompe H^+ ATPase (fait rentrer H^+ dans les lysosomes ce qui provoque leur acidification).

b) Transport actif secondaire

L'énergie est fournie **par le co-transport** d'un soluté suivant son gradient de concentration. On distingue suivant le cas :

– Si soluté et co-transport dans le même sens : **symport**.
– En sens opposé : **antiport**.

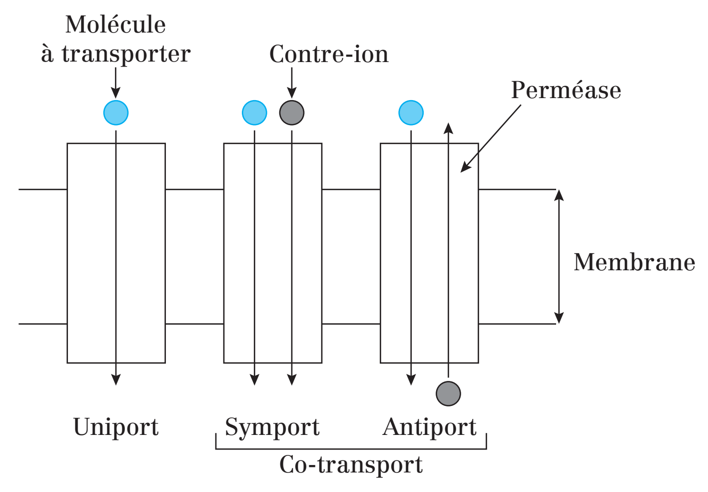


Fig. 12.2 : Représentation des transports de type uniport, symport et antiport

Ex : Co-transports utilisant gradient de Na^+ (plus concentré dans le milieu extracellulaire) : Absorption du glucose par symport Glucose/Na^+ (SGLT) ; Extrusion du Ca^{2+} de la cellule par antiport Ca^{2+}/Na^+.

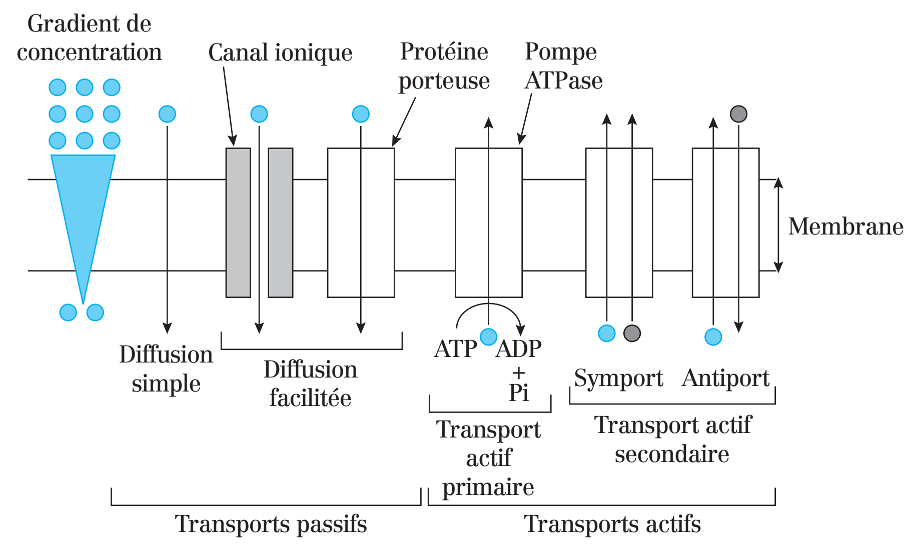


Fig. 12.3 : Récapitulatif des transports membranaires

Point cours

- Connaître la sélectivité de la membrane plasmique ainsi que des exemples de molécules capables ou non de la franchir.
- Connaître les différents types de transports membranaires et leur principe de fonctionnement.
- Savoir distinguer transport passif et transport actif.
- Connaître la notion de transport maximal pour les transports passifs.
- Savoir distinguer transport actif primaire et transport actif secondaire.
- Savoir distinguer symport et antiport.
- Connaître le principe de fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Transports vésiculaires

1. Généralités

Certaines molécules (protéines par exemple) et particules sont trop grosses pour franchir les membranes par des transporteurs membranaires. Leur transport va donc nécessiter des mouvements de la membrane plasmique pour évacuer/ingérer ces molécules.

2. L'exocytose

Il s'agit d'une **sécrétion/élimination** de molécules présentes dans la cellule. Les substances sont **enfermées dans des vésicules qui fusionnent** avec la membrane et déversent leur contenu (exemple : déchets, mucus, neuromédiateurs, hormones) **dans le milieu extracellulaire**.

Formation et transport des vésicules sont des processus **consommateur d'énergie**. La fusion nécessite une **reconnaissance vésicule/membrane** plasmique par l'intermédiaire de complexes protéiques (v/t SNARE).

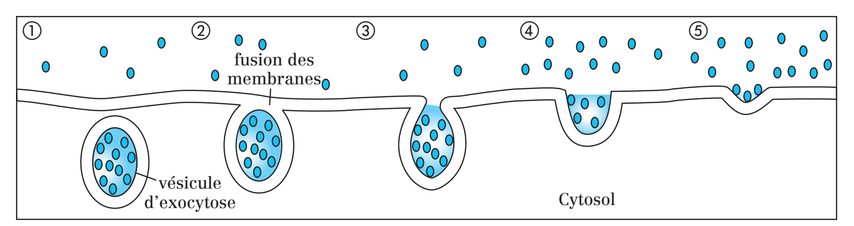


Fig.13.1 : Illustration de l'exocytose

3. L'endocytose

Processus par lequel une cellule **absorbe des particules ou des solutés** en les englobant dans des vésicules **par invagination de la membrane plasmique**. On distingue plusieurs types d'endocytose selon les substances ingérées et leur taille.

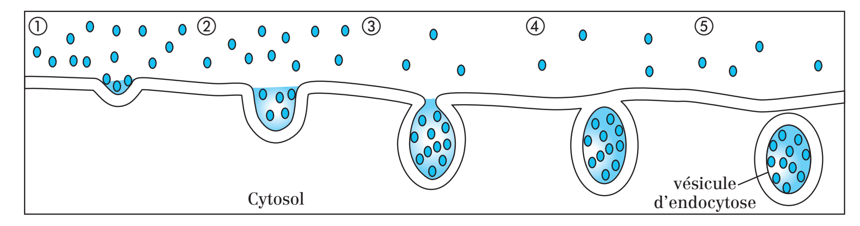


Fig.13.2 : Illustration de l'endocytose

a) Endocytose par récepteurs :

Endocytose sélective qui **nécessite des récepteurs membranaires spécifiques** de la molécule à ingérer. Le complexe molécule/récepteur est alors endocyté et localisé dans une vésicule : l'endosome précoce. Exemple : le cholestérol sanguin est transporté dans le plasma associé à diverses molécules dont les LDL (« *Low Density Lipoproteins* »). Ces LDL ne peuvent céder leur cholestérol à la cellule qu'après fixation sur des récepteurs spécifiques de la membrane plasmique. Il s'ensuit l'endocytose du couple récepteur/LDL.

b) La phagocytose :

Endocytose de particules de grande taille : bactéries, débris cellulaires. Exemple : phagocytose de bactéries par les macrophages (qualifiés de phagocytes).

c) La pinocytose:

Ingestion **de molécules en suspension**, prélevées dans le milieu extracellulaire (exemple : gouttelettes lipidiques). C'est un phénomène fréquent chez la plupart des cellules (surtout rénales et intestinales).

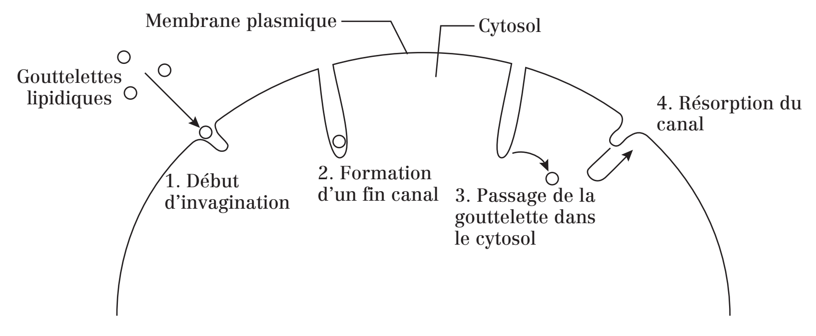


Fig.13.3 : Modèle de la pinocytose

Point cours

- Connaitre Les principes d'endocytose et d'exocytose.
- Savoir distinguer les 3 types d'endocytose (via récepteurs, phagocytose et pinocytose) et ce qui les caractérise.
- Connaître un ou plusieurs exemple(s) de substances ingérés/rejetés pour chaque cas.

Formule concours La membrane plasmique

1. La membrane plasmique :
- **A.** est une monocouche lipidique
- **B.** est asymétrique
- **C.** a une composition chimique homogène d'un type cellulaire à l'autre
- **D.** porte des composés glycosylés sur sa face extracellulaire
- **E.** a une épaisseur constante d'un type cellulaire à l'autre (environ 7,5 µm)

2. À propos des lipides membranaires :
- **A.** La phosphatidylcholine est un glycérophospholipide
- **B.** La sphingomyéline ne contient pas de phosphate
- **C.** Le cholestérol rigidifie les membranes
- **D.** Le cholestérol est une molécule amphipatique
- **E.** Le glycérol est un acide gras

3. Les glycérophospholipides :
- **A.** sont entièrement liposolubles
- **B.** sont des dérivés du cholestérol
- **C.** sont amphipatiques
- **D.** possèdent deux acides gras
- **E.** sont des dérivés du glycérol

4. Les sphingoglycolipides :
- **A.** sont des gangliosides
- **B.** sont des céramides
- **C.** sont des cérébrosides
- **D.** sont des sphingomyélines
- **E.** sont des sphingosines

5. La sphingomyéline :
- **A.** est un glycérophospholipide
- **B.** est un céramide
- **C.** est un sphingoglycolipide
- **D.** possède un acide gras
- **E.** possède une choline

6. Le cholestérol :
- **A.** est entièrement hydrophobe
- **B.** possède un groupement polaire et un groupe stéroïde composé de 4 cycles accolés

C. existe dans la membrane plasmique de la plupart des bactéries
D. est une molécule amphiphile qui détermine l'asymétrie de la membrane plasmique
E. est présent dans la membrane interne mitochondriale

7. Les molécules lipidiques :
A. sont mobiles dans la bicouche lipidique
B. sont capables de se déplacer lorsqu'elles effectuent des déplacements latéraux
C. peuvent effectuer des mouvements de rotation selon leur axe
D. peuvent passer de la couche externe à la couche interne et vice versa : ces mouvement sont rares et dépendent de l'énergie fournie par le milieu extracellulaire
E. sont incapables de diffusion transversale

8. La fluidité membranaire :
A. augmente avec la proportion de cholestérol
B. augmente quand la température baisse
C. augmente avec le nombre de doubles liaisons des acides gras des phospholipides de la bicouche lipidique
D. est indépendante de la nature des lipides qui la composent
E. conditionne les mouvements transversaux des protéines transmembranaires

9. À propos des protéines membranaires :
A. Les protéines transmembranaires peuvent être extraites de la membrane grâce à des traitements à base de détergent
B. Les protéines périphériques sont toutes glycosylées
C. Les protéines membranaires sont capables de diffusion transversale
D. Les protéines ancrées par le GPI sont toujours sur le feuillet extracellulaire
E. Les protéines périphériques du feuillet externe sont souvent glycosylées

10. Les protéines périphériques :
A. sont les protéines extrinsèques
B. sont exclusivement portées par le feuillet extracellulaire
C. sont liées à la bicouche lipidique par des ponts disulfures
D. comptent pour 70 % des protéines totales de la membrane plasmique
E. ne sont jamais glycosylées

11. Les molécules protéiques transmembranaires :
A. sont amphiphiles
B. s'associent à la double couche lipidique par l'intermédiaire d'une liaison covalente à un acide gras
C. possèdent une séquence d'acides aminés hydrophiles à l'extrémité intracellulaire

D. possèdent une séquence d'acides aminés hydrophobes à l'extrémité extracellulaire
E. possèdent une séquence transmembranaire d'acides aminés apolaires

12. Les transports actifs :
A. déstabilisent les phospholipides membranaires sous forme de micelles
B. se produisent contre le gradient de concentration
C. sont regroupés sous le terme de diffusion facilitée
D. peuvent consommer de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP)
E. se produisent dans les deux sens (endocytose et exocytose)

13. Les canaux ioniques :
A. sont formés par des lipides membranaires
B. possèdent une structure en forme de pore (canal hydrophile)
C. ont tous un fonctionnement indépendant du potentiel de membrane
D. s'ouvrent et se ferment tous sans l'intervention d'autres molécules
E. interviennent dans le phénomène d'osmose

14. Parmi les transports passifs à travers la membrane plasmique, on distingue :
A. la diffusion simple
B. la diffusion facilitée
C. les canaux ioniques tels que le canal potassium
D. la pompe ionique telle que la pompe sodium-potassium
E. les transporteurs GLUT

Corrigés formule concours
La membrane plasmique

1. **Réponses : B et D**
La membrane plasmique est une **bicouche**. Sa composition chimique est **hétérogène** d'un type cellulaire à une autre. Son **épaisseur est constante** d'un type cellulaire à un autre (**7,5 nm**).

2. **Réponses : A C et D**
La sphingomyéline **contient un phosphate** et le **glycérol est un alcool** constitutif des glycérides et glycérophospholipides. Le cholestérol **rigidifie ou fluidifie** la membrane plasmique selon la température.

3. **Réponses : C D et E**
Les glycérophospholipides sont **amphiphiles** (ou amphipatiques) : ils possèdent une partie hydrophile et hydrophobe. Ils sont la **combinaison d'un glycérol, deux acides gras, un phosphate et un alcool**. Ils ne dérivent donc pas du cholestérol mais **du glycérol.**

4. **Réponses : A et C**
Les céramides sont l'association de **sphingosine et d'un acide gras**. Ils ne possèdent **pas de phosphate.** Les sphingoméylines sont des sphingophospholipides. La sphingosine est un élément cosntitutif que l'on retrouve dans tous les sphingolipides.

5. **Réponses : D et E**
La sphingomyéline est composé des éléments suivants : **sphingosine + acide gras + phosphate + choline.** Céramide = sphingosine + acide gras. La sphingomyéline ne possède **pas de motif glucidique.**

6. **Réponse : B**
Le cholestérol est **amphiphile** : groupement hydrophile polaire –OH + partie hydrophobe composé des 4 cycles carbonés et d'une chaîne latérale.
Le cholestérol est **absent des bactéries et des mitochondries**. On le retrouve **dans les deux feuillets** de la membrane plasmique ce qui n'explique pas l'asymétrie de cette dernière.

7. **Réponses : A B et C**
Les lipides peuvent passer de la couche externe à la couche interne et vice versa : ces mouvement sont rares et dépendent de l'énergie **fournie par le milieu intracellulaire.**
Ces lipides sont également parfaitement **capables de diffusion transversale.**

8. **Réponse : C**
La fluidité membranaire est liée aux acides gras (et donc aux lipides composant la membrane : elle est **proportionnelle à leur degré d'insaturation**

(au nombre de double liaisons C=C) et **inversement proportionnelle à leur nombre de C**. La fluidité **diminue quand la quantité de cholestérol augmente** et elle **augmente lorsque la température augmente.**

9. **Réponses : A D et E**
Les protéines périphériques **intracellulaires ne sont pas glycosylées**. Les protéines membranaires ne **sont pas capables de diffusion transversale.**

10. **Réponse : A**
Les protéines périphériques **ne sont pas exclusives au** feuillet extracellulaire. Elles sont liées à la bicouche lipidique **par des liaisons faibles** et comptent pour **30 %** des protéines totales de la membrane plasmique. Les protéines périphériques **extracellulaires** peuvent être glycosylées.

11. **Réponses : A C et E**
Ce sont les protéines **ancrées et non transmembranaires** qui s'associent à la double couche lipidique par l'intermédiaire d'une liaison covalente à un acide gras.
Les protéines transmembranaires possèdent une séquence d'acides aminés hydrophobes dans **le domaine transmembranaire.**

12. **Réponses : B et D**
Ce sont les **détergents** qui déstabilisent les phospholipides membranaires sous forme de micelles. La diffusion facilitée appartient aux **transports passifs**. Endocytose et exocytose n'appartiennent pas aux transports actifs mais **aux transports vésiculaires.**

13. **Réponse : B**
Les canaux ioniques sont formés par des protéines membranaires. Leur fonctionnement est dépendant du potentiel de membrane. Leur ouverture peut être contrôlée par un ligand (ex : canal Na^{+} à l'acétylcholine). L'osmose constitue un mouvement d'eau au travers des membranes et ne fait pas intervenir de canaux.

14. **Réponses : A B C et E**
La pompe sodium/potassium constitue un **transport actif primaire.**

16 Présentation du cytosquelette
17 Polymérisation/Dépolymérisation de l'actine
18 MFA et structure cellulaire
19 MFA et mouvement cellulaire
20 Généralités sur les microtubules
21 Les structures stables des microtubules
22 Les protéines associés aux microtubules (MAP ou *Microtubule Associated Proteins*)
23 Généralités sur les filaments intermédiaires
24 Les familles de filaments intermédiaires
25 Formule concours Le cytosquelette
26 Corrigé formule concours



3. Le cytosquelette

Présentation du cytosquelette

Le cytosquelette :

• regroupe un ensemble de **polymères fibreux** (cytosoliques et nucléaires) et de protéines associées ;
• joue le rôle d'un véritable **« squelette cellulaire »** en déterminant la forme des cellules, des organites, du noyau et en participant à la polarité des cellules ;
• joue également le rôle d'une **musculature cellulaire**, responsable des mouvements des cellules elles-mêmes ou des composants cellulaires à l'intérieur des cellules.

Le cytosquelette est constitué de trois classes de filaments non spécifiques et ubiquitaires :

– Les **microfilaments d'actine** = MFA (∅ = 8 nm)
– Les **filaments intermédiaires** = FI (∅ = 10 nm)
– Les **microtubules** = MT (∅ = 25 nm)

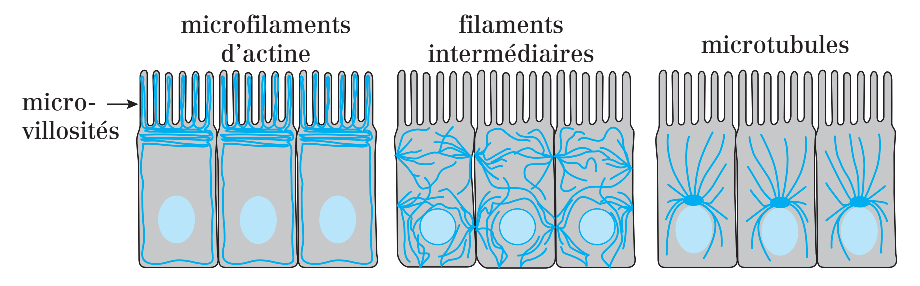


Fig. 16.1 : Répartition des trois types de filaments protéiques du cytosquelette dans les cellules épithéliales

Deux types de monomères protéiques sont à la base des polymères fibreux du cytosquelette :
• **monomères globulaires** pour les MFA et les MT ;
• **monomères fibreux** pour les FI.

Les éléments du cytosquelette existent sous **trois formes en équilibre** dans la cellule :
• **monomères libres** néosynthétisés ou issus de la dépolymérisation ;
• **polymères instables** car leur fréquence de polymérisation/dépolymérisation est élevée ;
• **polymères stabilisés** par des interactions avec des protéines associées.

Les éléments du cytosquelette se localisent dans les trois compartiments cellulaires suivants :

- le **cytosol**
- le **nucléoplasme** (en particulier, les **lamines** qui sont des FI)
- la **périphérie de la cellule**, sous la membrane plasmique, où ils forment le **cortex cellulaire**.

Point cours

- Connaître la composition et les rôles du cytosquelette dans une cellule.
- Connaître les trois types de filaments du cytosquelette, leur diamètre et leur localisation respectifs.
- Savoir distinguer monomères fibreux et globulaires.
- Comprendre la notion de polymérisation/dépolymérisation.

Polymérisation/dépolymérisation de l'actine

Les microfilaments d'actine (**diamètre : 8 nm**) ou actine F, résultent de la polymérisation de l'actine G. L'actine est l'une des protéines cellulaires les plus abondantes : **1 à 5 % de l'ensemble des protéines** dans les cellules non musculaires et **20 %** dans les cellules musculaires.

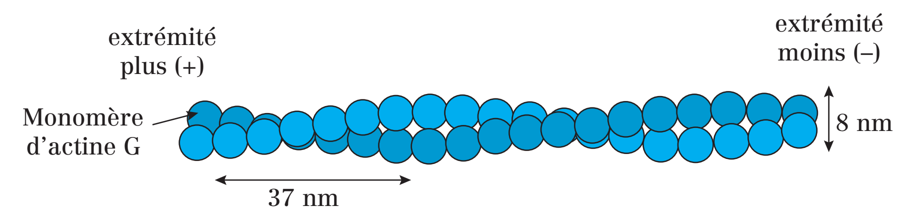


Fig. 17.1 : Disposition des monomères d'actine dans un filament d'actine (= actine F)

Un filament d'actine = deux protofilaments qui s'enroulent l'un autour de l'autre comme deux brins parallèles d'une hélice. Toutes les sous-unités à l'intérieur du filament ont la même orientation.

Trois classes d'actine sont présentes dans le cytosol et le nucléoplasme :
- **L'actine** α, majoritaire dans les cellules musculaires ;
- **L'actine** β **et l'actine** γ, majoritaires dans les cellules non musculaires.

1. Polymérisation de l'actine

- **La polymérisation** d'actine en MFA nécessite la présence de **Mg**$^{2+}$ et d'**ATP**. Elle nécessite l'association entre les monomères d'actine G et l'ATP.
- **La dépolymérisation** nécessite l'hydrolyse préalable de l'ATP fixé à l'actine.

Les MFA sont **polarisés** car ils possèdent deux extrémités différentes par leur vitesse de polymérisation :
- L'**extrémité** + où la polymérisation est rapide ;
- L'**extrémité** – où la polymérisation est plus lente.

Les pôles plus et moins des filaments peuvent être protégés par les **protéines de coiffage** (*capping*). Ces protéines empêchent l'actine G, dans son état lié à l'ADP, de quitter le polymère mais empêchent aussi sa polymérisation dans son état lié à l'ATP.

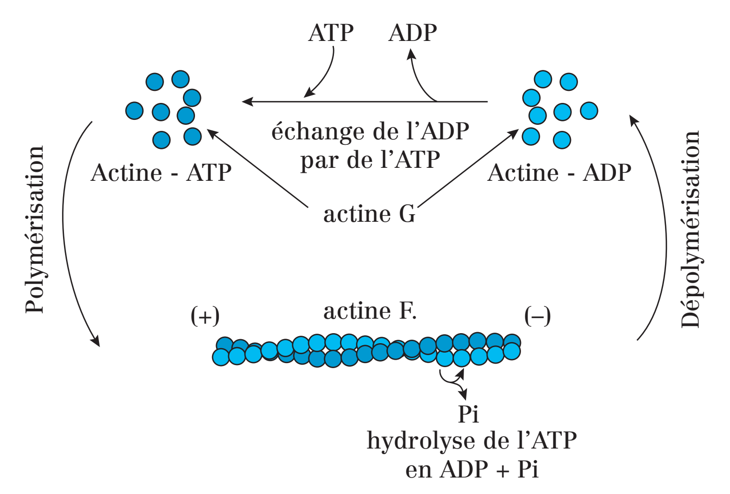


Fig. 17.2 : Polymérisation spontanée de l'actine

Des drogues (= substances exogènes) perturbent la polymérisation/dépolymérisation des MFA :

Les **cytochalasines**, provenant des moisissures, bloquent la polymérisation des MFA en se fixant à leur extrémité +.

Les **phalloïdines**, toxines produites par les champignons Amanites, bloquent la dépolymérisation des MFA en se fixant sur leurs côtés.

2. Contrôle de la polymérisation

In vivo, la polymérisation de l'actine est contrôlée par de nombreuses protéines :

- **Thymosine et profiline :**
  - **La profiline** se fixe à l'actine G et maintient celle-ci sous forme liée à l'ATP, ce qui favorise la polymérisation.
  - **La thymosine** inhibe la nucléation spontanée et donc la polymérisation.
- **Le complexe protéique** ARP2/3 (*Actin Related Proteins* 2 et 3). Le complexe se fixe côté (–) de l'actine et sa présence favorise la formation d'un **site de nucléation** (= amorce) pour la formation de longs polymères.
- **CapZ et tropomoduline** jouent un rôle important dans la stabilisation des polymères d'actine α dans les muscles striés :
  - **CapZ** se fixe à **l'extrémité +**, évitant ainsi la croissance rapide ;
  - la **tropomoduline** se fixe à **l'extrémité –** évitant ainsi la croissance lente.

• **La gelsoline**. En présence de Ca^{2+}, la gelsoline se fixe au polymère d'actine et crée une coupure engendrant la dislocation du filament d'actine. La gelsoline reste fixée à l'extrémité (+), évitant ainsi la repolymérisation rapide (figure ci-dessous).

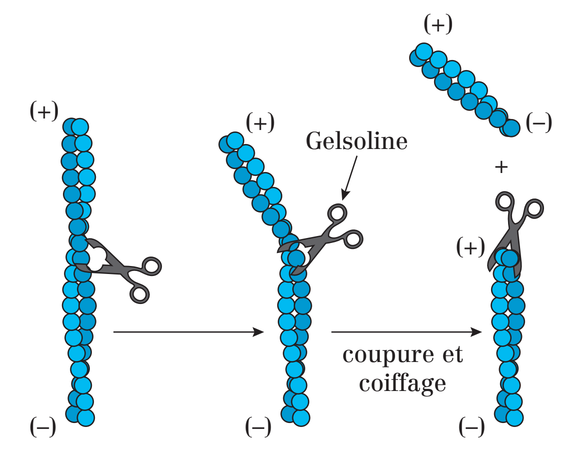


Fig. 17.4 : Coupure des filaments d'actine par la gelsoline

Point cours

- Connaître diamètre et composition d'un filament d'actine F.
- Savoir distinguer actines alpha, bêta et gamma.
- Connaître les modalités de polymérisation/dépolymérisation d'un filament d'actine et connaître les protéines les contrôlant.

MFA et structure cellulaire

1. Espacement des MFA par fimbrine, actinine α et filamine

• **La fimbrine et l'actinine α** ont tendance à s'exclurent mutuellement à cause des espacements très différents des faisceaux de filaments d'actine qu'elles forment. Cette disposition des faisceaux (serrée ou lâche) conditionne les possibilités d'interaction avec la myosine II, une protéine motrice (empêche ou permet respectivement).

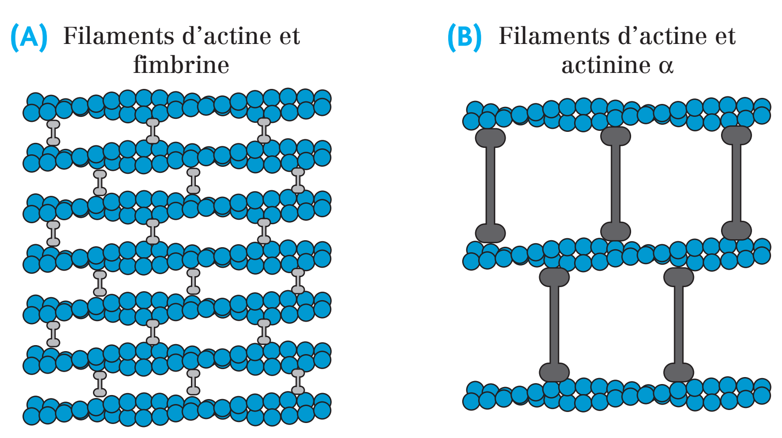


Fig. 18.1. : Deux types de faisceaux de filaments d'actine : (A) parallèle / serré ; (B) contractile / lâche

Exemple de localisation de faisceaux parallèles : *Microvillosités*
Exemple de localisation de faisceau contractile : *Jonctions d'adhérences, points focaux d'adhérence, sarcomères.*

• **La filamine :**
La filamine relie des filaments d'actine dans un réseau tridimensionnel doté des propriétés physiques d'un gel.

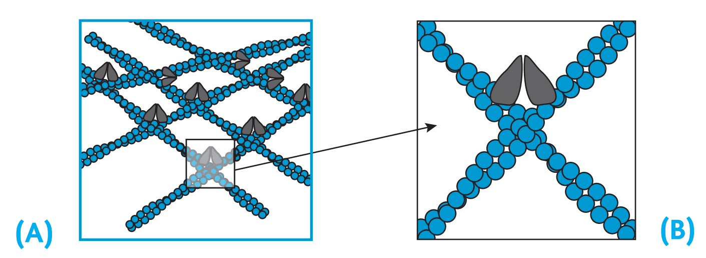


Fig. 18.2 : La filamine

(A) Groupe de filaments d'actine reliés transversalement par la filamine. Cela forme un réseau mécaniquement fort ou gel.
Exemple de localisation : *lamellipodes, pseudopodes, membrane plasmique (sous-jacent).*
(B) Chaque homodimère de filamine forme une liaison souple à angle droit entre deux filaments d'actine adjacents.

2. Structuration de la membrane plasmique des cellules

a) Au niveau des microvillosités par la myosine I

Des molécules de **myosine I** ancrent les MFA à la membrane plasmique sur les faces latérales de la microvillosité. On retrouve également la **fimbrine**, associée à une autre protéine : la **villine.**

NB : Les **stéréocils** des cellules sensorielles (oreille interne) possèdent une organisation comparable.

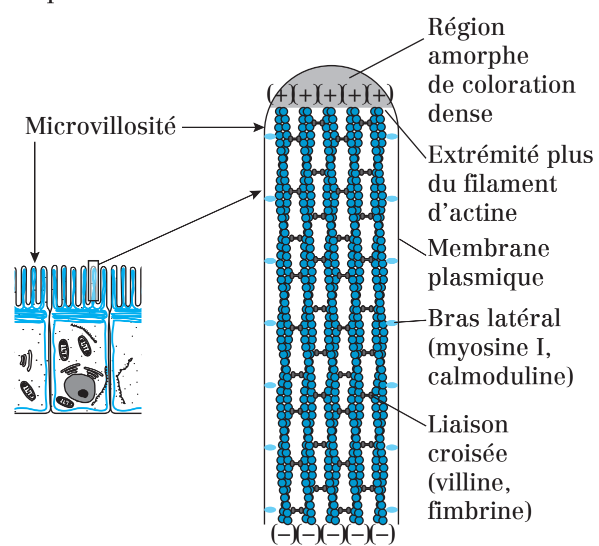


Fig. 18.3 : Cellule épithéliale et détail d'une de ses microvillosités

b) Au niveau sous-jacent de la membrane des hématies : Le réseau spectrine-actine

La **spectrine** est une protéine hétérodimérique du cytosquelette associée de façon non covalente à la face cytosolique de la membrane des hématies. Elle permet de maintenir l'intégrité structurelle de la membrane et la forme biconcave caractéristique des hématies.

c) Les protéines de la famille des ERM (Erzine, Radixine, Moesine)

Cette famille de protéines intracellulaires fixe les filaments d'actine sur la membrane plasmique de nombreux types cellulaires.

Le domaine C-Terminal se fixe sur la face cytoplasmique de diverses glycoprotéines transmembranaires, y compris **CD44**, le récepteur de l'acide hyaluronique, composant de la matrice extracellulaire.

Cette fixation actine/ERM est régulée par des signaux extracellulaires et intracellulaires.

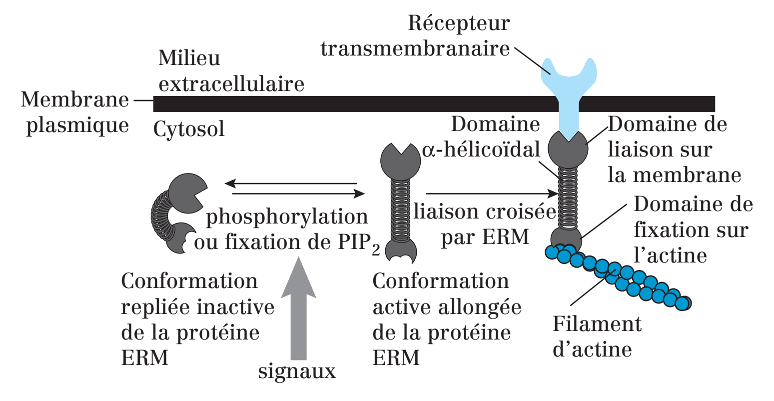


Fig. 18.4 : Rôle des protéines de la famille ERM dans la fixation des filaments d'actine sur la membrane plasmique

Les protéines ERM peuvent exister dans deux conformations, une conformation active allongée qui s'oligomérise et fixe l'actine et CD44, et une conformation inactive repliée. La commutation entre ces deux conformations est déclenchée par la phosphorylation ou la fixation de PIP2, qui peuvent se produire toutes les deux en réponse à des signaux extracellulaires.

Point cours

- Connaître les protéines associées aux filaments d'actine et les conséquences sur le réseau d'actine obtenu au niveau intracellulaire.
- Connaître les protéines associées aux filaments d'actine et les conséquences sur le réseau d'actine obtenu au niveau des membranes cellulaires.
- Connaître l'intérêt de ces structures pour la cellule.
- Connaître les protéines de la famille ERM.

MFA et mouvement cellulaire

Les **myosines** sont responsables des mouvements rendus possibles par les MFA dans les cellules musculaires et non musculaires.
Elles ont en commun les caractéristiques suivantes et possèdent :

- une (myosine I, V…) ou deux (myosine II) **têtes globulaires** à **activité ATPasique en N-terminal** ;
- des **sites de phosphorylation**, indispensable à leur activation ;
- des **sites de fixation à l'actine** ;
- une **queue** (ou tige) courte (myosine I, V…) ou longue (myosine II) en **C-terminal**.

1. Myosine II et contraction musculaire

La **phosphorylation de la myosine II** permet son assemblage en **filaments épais** qui ont plusieurs centaines de têtes de myosine orientées dans des directions opposées, aux deux extrémités du filament épais. Chaque tête de myosine fixe l'ATP, l'hydrolyse et utilise l'énergie libérée pour se déplacer vers l'extrémité + d'un filament d'actine.
Dans les muscles squelettiques, ce glissement des filaments épais de myosine II le long des filaments fins d'actine a lieu au niveau de structures spécifiques : **les sarcomères** (= unités contractiles du muscle) ce qui entraîne la contraction musculaire.

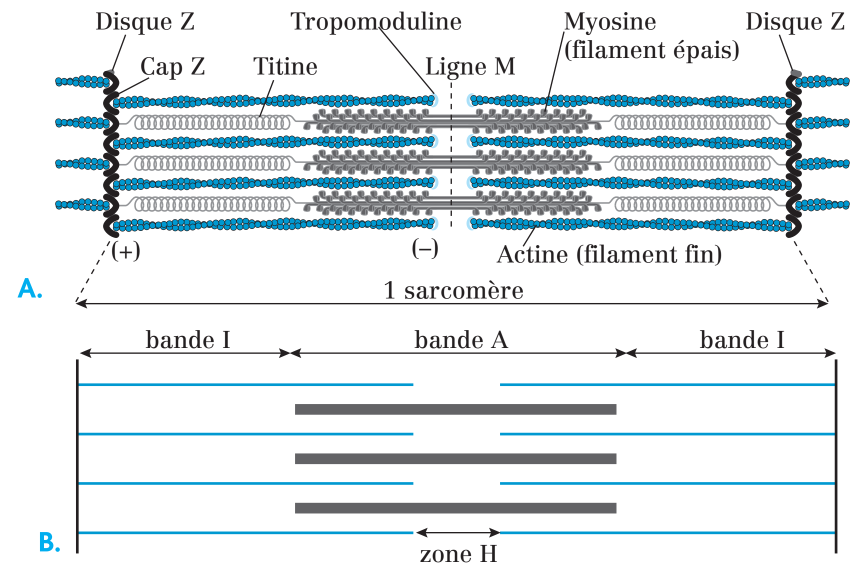


Fig. 19.1. : Organisation protéique d'un sarcomère

- **Les filaments fins sont composés d'actine** et de protéines associées (**tropomyosine** et **troponine**). Ils sont fixés par leur extrémité (+) sur le **disque Z** et leur extrémité (–) s'étend vers le milieu du sarcomère où elle chevauche les filaments épais.
  La **tropomyosine** se fixe le long du sillon de l'hélice d'actine et bloque l'interaction entre l'actine et les têtes de myosine en absence de calcium. La **troponine** est un trimère composé de trois peptides : les troponines **T**, **I** et **C**.
- **Les filaments épais sont composés de myosine II.**

Lors de la contraction musculaire, le calcium cytosolique se fixe sur la troponine et soulage le blocage de l'interaction entre l'actine et les têtes de myosine (qui était exercé par la tropomyosine).

C'est donc l'augmentation brutale de la concentration cytosolique de Ca^{2+} qui initie la contraction musculaire.

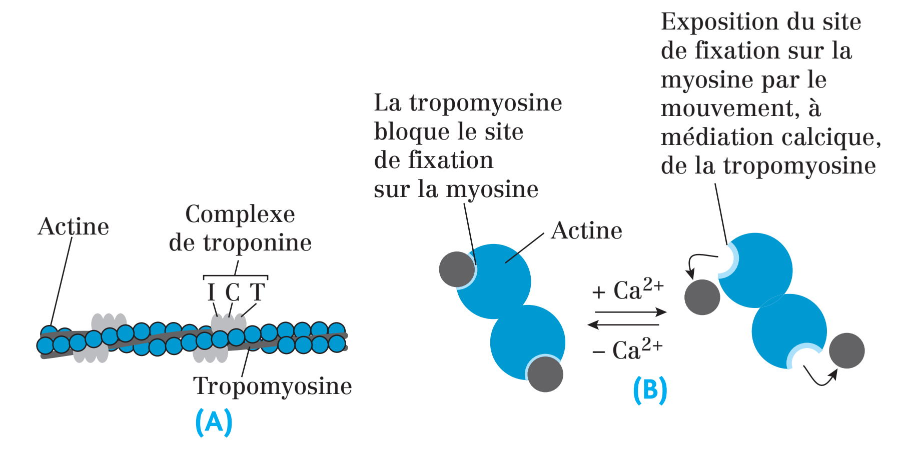


Fig. 19.2 : Rôle du calcium et de la troponine dans le contrôle de la contraction du muscle squelettique

(A) Filament fin des cellules d'un muscle squelettique, qui montre la position de la tropomyosine et de la troponine le long du filament d'actine.
(B) La fixation du Ca^{2+} sur la troponine C soulage le blocage exercé par la tropomyosine, de l'interaction entre l'actine et la tête de myosine.

Le site de fixation de l'actine sur la myosine étant libéré, l'interaction actine/myosine peut donc se réaliser selon une suite de mécanismes bien définie :

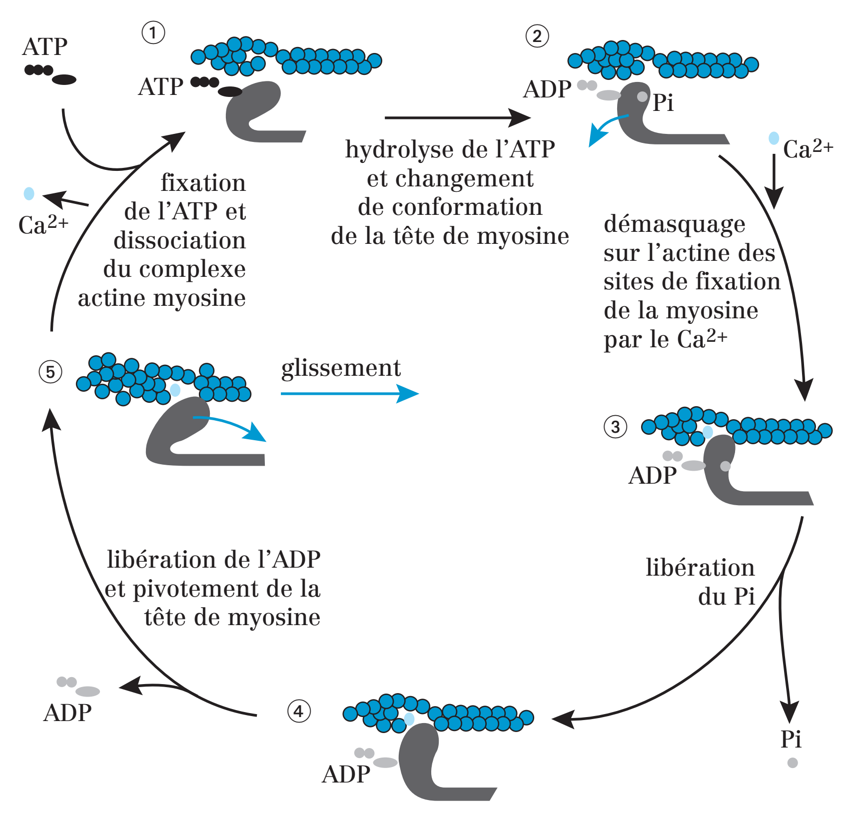


Fig. 19.3 : Cycle des variations structurelles utilisées par la myosine pour se déplacer le long d'un filament d'actine.

La contraction musculaire est due au raccourcissement des sarcomères provoqué par le glissement des filaments de myosine sur les filaments d'actine, sans qu'il y ait modification de longueur de ces deux types de filaments :

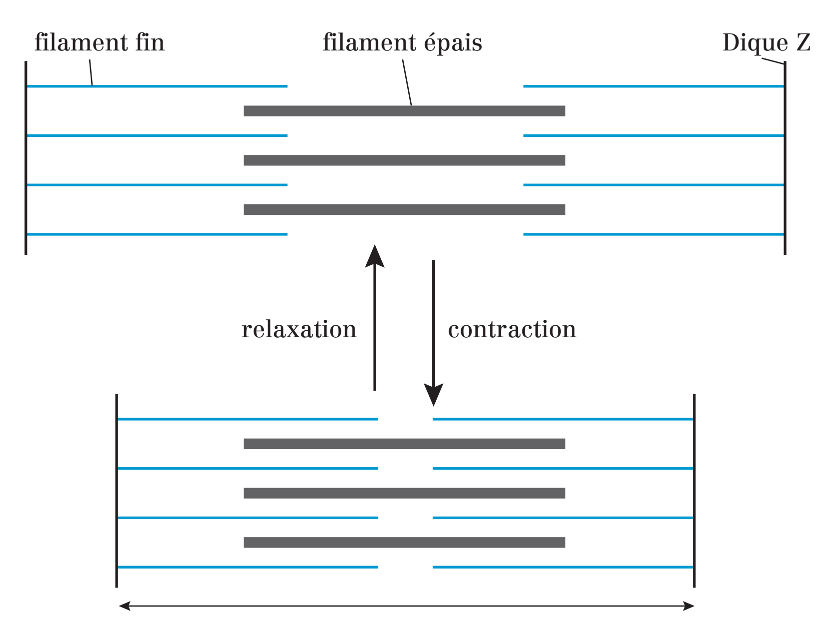


Fig. 19.4 : Raccourcissement du sarcomère lors de la contraction musculaire

Les filaments fins d'actine et épais de myosine dans un sarcomère « glissent » les uns sur les autres sans se raccourcir.

2. Mouvements par les myosines non filamentaires (I, V...)

Les autres myosines comme la I et la V ne s'assemblent pas en filaments. Ces myosines non filamentaires sont le moteur du transport d'organites et de vésicules membranaires, en particulier au moment de l'exocytose, et des mouvements des voiles hyaloplasmiques lors de la phagocytose.
Leur tête se lie au MFA, leur queue courte au matériel à transporter. Elles se déplacent vers l'extrémité (+) du MFA.

3. Autres mouvements liés aux MFA

Des MFA situés sous la membrane plasmique constituent le cortex cellulaire. Le cortex cellulaire :

- est responsable de mouvements d'expansion et de rétractation de domaines localisés de la membrane plasmique grâce aux lamellipodes. Il permet ainsi le déplacement orienté des cellules sur leur support ;
- intervient dans la déformation de la membrane plasmique et la propulsion des vésicules lors des phénomènes d'endocytose ;

• constitue une barrière interdisant le contact et la fusion entre la vésicule de sécrétion et la membrane plasmique. Cette barrière est détruite lors des phénomènes d'exocytose (*cf.* gelsoline).

Remarque :
Des bactéries pathogènes comme *Shigella*, *Listeria* ou *Rickettsie* utilisent l'actine de la cellule hôte pour s'y déplacer. Elles polymérisent l'actine de la cellule infectée pour se créer une « comète d'actine » qui leur sert à se propulser à l'intérieur de la cellule et à gagner une cellule voisine à infecter.

Point cours

- Connaître les caractéristiques des myosines.
- Connaître la composition et le fonctionnement d'un sarcomère.
- Connaître le rôle du calcium vis-à-vis de la troponine dans la contraction musculaire.
- Savoir décrire le cycle/mécanisme d'interaction actine/myosine II au cours de la contraction musculaire. Savoir faire le lien avec la structure du sarcomère.
- Connaître le rôle des autres myosines dans la dynamique cellulaire.
- Savoir qu'il existe d'autres mouvements cellulaires liés aux filaments d'actine.



Généralités sur les microtubules

1. Structure des microtubules

Les microtubules sont des **polymères** présents dans le cytoplasme de toutes les cellules eucaryotes.

Les microtubules sont des tubes creux formés par la polymérisation de protéines globulaires : les **tubulines**. Deux types de tubulines, α **et** β, s'associent en **hétérodimères.** Les dimères s'alignent pour constituer un **protofilament**.

13 protofilaments s'assemblent pour donner un microtubule de **25 nm de diamètre.**

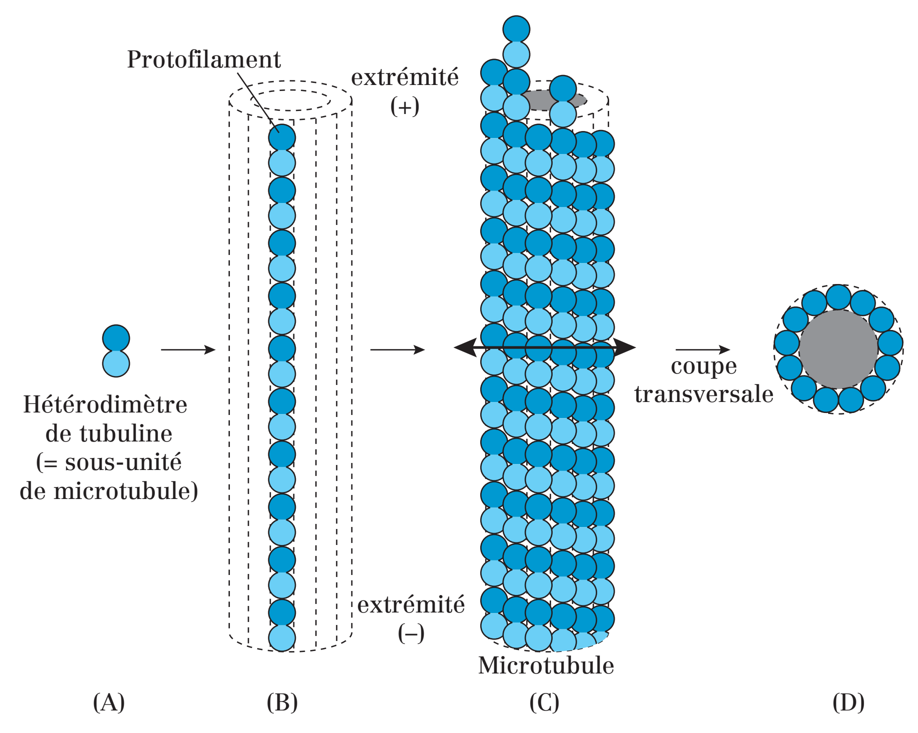


Fig. 20.1 : Structure d'un microtubule et de ses sous-unités

(A) Représentation schématique d'une sous-unité de tubuline (hétérodimère α-β). Dans l'hétérodimère de tubuline, la tubuline α lie en permanence un GTP, tandis que la tubuline β lie un GDP ou un GTP selon l'état du microtubule. **(B)** Représentation schématique d'un protofilament. **(C)** Le microtubule forme un tube creux rigide formé de 13 protofilaments en parallèle. **(D)** Coupe transversale d'un microtubule.

2. Dynamique des microtubules

- **La polymérisation** des MT nécessite :

– la présence de **Mg^{2+}** et de **GTP** ;

– l'association entre les monomères de tubuline β et le GTP.

- **La dépolymérisation** nécessite l'hydrolyse préalable du GTP fixé à la tubuline β (GTP → GDP + Pi).

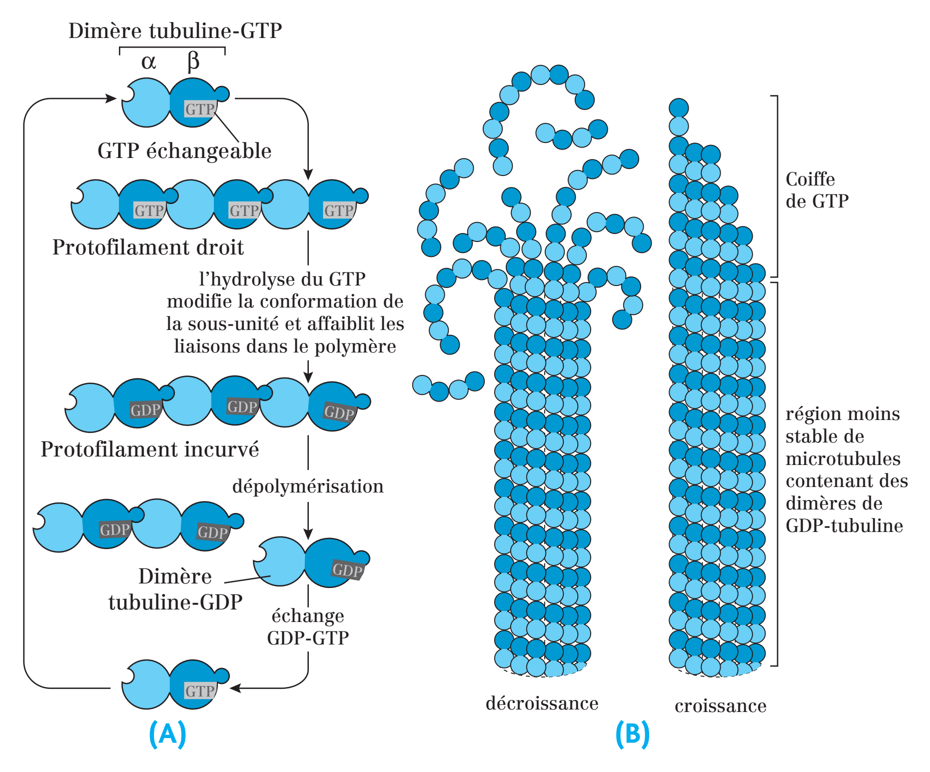


Fig. 20.2 : L'instabilité dynamique des microtubules

(A) Hydrolyse du GTP de la β tubuline au sein du microtubule montrant la dépolymérisation.
(B) La croissance est liée à la présence de GTP au sein des hétérodimères qui confère une extrémité stable au microtubule (coiffe de GTP). L'hydrolyse du GTP en GDP permet aux protofilaments contenant du GDP de se relâcher, conduisant à une rupture progressive du microtubule.

Les MT sont **polarisés** car ils possèdent deux extrémités différant par leur vitesse de polymérisation :

– l'**extrémité (+)** où la polymérisation est rapide. C'est l'**extrémité distale**, orientée vers la périphérie de la cellule ;

– l'**extrémité (–)** où la polymérisation est plus lente. C'est l'**extrémité proximale**, elle est située dans la région centrale de la cellule, appelée centrosome.

Cette dynamique est à l'origine du *treadmilling* ou **vissage par vis sans fin** : le filament ajoute des sous-unités à son extrémité (+) et perd simultanément des sous-unités à son extrémité (–).

Remarque :
Des drogues (= substances exogènes) perturbent la polymérisation/dépolymérisation des MT et bloquent la division cellulaire :
– La **colchicine** et la **vinblastine** bloquent la polymérisation des MT en séquestrant les monomères libres de tubuline. Comme elles ne bloquent pas la dépolymérisation, les MT raccourcissent.
– Le **taxol** stabilise les MT constitués.

Point cours

– Connaître la structure d'un microtubule en particulier la notion de protofilament, les liaisons des tubulines avec le GTP/GDP ainsi que la polarité.
– Connaître les conditions de la dynamique des microtubules ainsi que les particularités des extrémités + et –.
– Connaître des exemples de drogues inhibant cette dynamique.

Les structures stables des microtubules

1. Le centrosome

Localisé près du noyau, dans l'aire golgienne, le centrosome est considéré comme le **centre organisateur des MT** (ou **MTOC** : *Microtubule Organizing Center*) car ils s'organisent de façon radiaire autour de ce dernier.

a) Composition du centrosome

Le centrosome est composé de **deux centrioles**, disposés perpendiculairement l'un à l'autre, baignant dans le **matériel péricentriolaire** composé d'une matrice protéique contenant des complexes en anneau de **tubuline γ** et des **protéines Hsp** nécessaires à la nucléation.
Chaque centriole est un cylindre creux constitué de 9 triplets de microtubules.

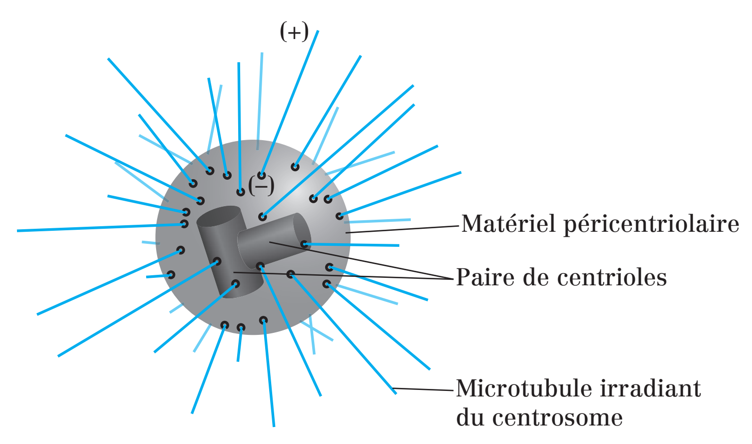
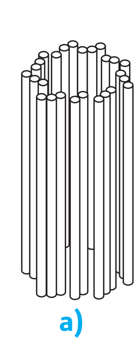


Fig. 21.1 : Structure du centrosome avec ses microtubules fixés. L'extrémité (–) des microtubules est orientée vers le centrosome. L'extrémité (+) est libre dans le cytoplasme.

Le microtubule le plus interne de chaque triplet, appelé **microtubule** A, est complet (13 protofilaments).

Les **microtubules distaux (B et C)** sont incomplets (moins de 13 protofilaments). Le microtubule C est relié au microtubule A du triplet par des liaisons transversales.





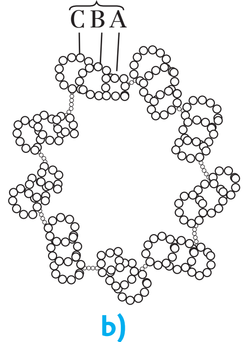


Fig. 21.2 : Disposition des microtubules au sein d'un centriole

a) Centriole vu de profil
b) Coupe transversale d'un centriole montrant la disposition des microtubules A, B et C.

b) Fonctions du centrosome

Le centrosome intervient dans :

– la **nucléation des microtubules** = début de polymérisation lorsqu'un microtubule prend naissance ;
– la **formation du fuseau mitotique** lors de la division cellulaire. Ce fuseau se duplique pendant la phase S de l'interphase (*cf.* chapitre sur le cycle cellulaire) ;
– la **formation du corpuscule basal** dans les **flagelles** et les **cils**.

2. Les cils et les flagelles

Les mouvements des cils et des flagelles permettent le déplacement du milieu péricellulaire (environnement proche) et celui des cellules. Les cils et les flagelles (plus longs) sont des expansions de la membrane plasmique contenant un squelette organisé de microtubules appelé **axonème**, et ancrées dans le cytosol par un **corpuscule basal**.

• **Le corpuscule basal** a la structure d'un centriole. Le centriole, en se divisant, peut fournir des corpuscules basaux.

• **L'axonème** est le prolongement du corpuscule basal, il est composé de :

– **9 doublets de microtubules périphériques** : le microtubule le plus interne (A) est complet (13 protofilaments) et le microtubule externe (B) est incomplet (9 protofilaments) ;
– **2 microtubules centraux** complets reliés entre eux entourés par un manchon de protéines associées aux MT (**MAP** : *Microtubules associated Protein*).

Les structures stables des microtubules

L'extrémité (–) de ces microtubules est située dans le corpuscule basal, à la base du cil.

L'extrémité (+) de ces microtubules est au contact de la membrane plasmique, au sommet du cil.

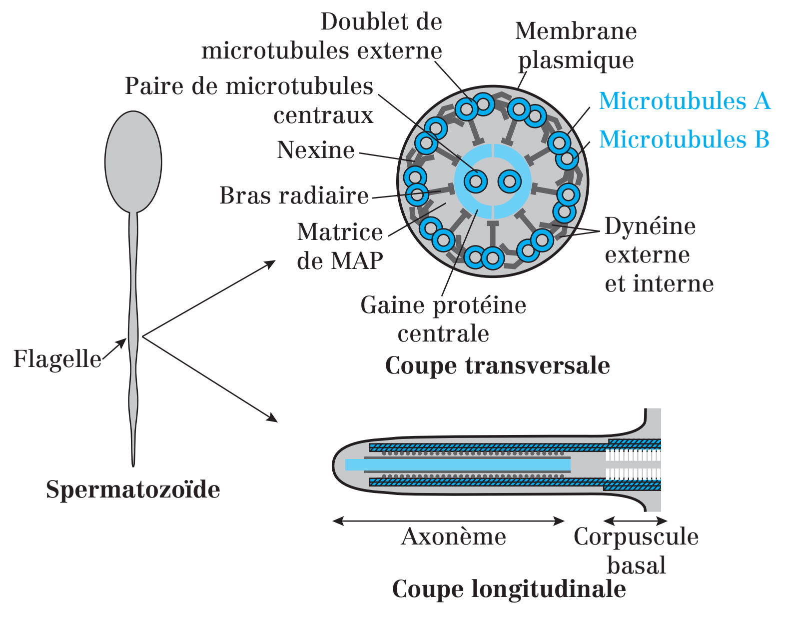


Fig. 21.3 : Organisation des microtubules dans un flagelle ou un cil (le flagelle étant caractéristique du spermatozoïde, ici représenté)

Les diverses projections issues des microtubules relient les microtubules et sont placées à intervalles réguliers tout le long de l'axonème.

– La **nexine** est une protéine très élastique qui relie le microtubule B d'un doublet périphérique au microtubule A du doublet voisin.

– Une **dynéine ciliaire** est fixée sur chaque microtubule A et constitue deux bras : l'un externe et l'autre interne. Cette dynéine est responsable du glissement des doublets de microtubules les uns par rapport aux autres, et donc des mouvements de courbure des cils et des flagelles.

– Le **bras radiaire** est constitué de protéines non encore caractérisées.

Point cours

- Connaître la composition et les fonctions du centrosome.
- Connaître la composition et les fonctions des cils et flagelles.
- Connaître pour chaque cas les particularités de composition et de disposition des microtubules.

Les protéines motrices associées aux microtubules (MAP ou *Microtubule Associated Proteins*)

Toutes protéines associées aux microtubules sont qualifiées de MAP. Certaines ont déjà été abordées telles que les protéines associées aux microtubules des cils et flagelles (*cf.* dynéine, nexine).

Les MAP dites motrices appartiennent à la famille des **kinésines** ou à celle des **dynéines**. Elles sont **responsables des mouvements orientés de molécules, de vésicules ou d'organites** le long des microtubules.

- Les **kinésines** transportent vers l'extrémité (+), distale, des microtubules (**transport antérograde**).
- Les **dynéines** transportent vers l'extrémité (–), proximale, des microtubules (**transport rétrograde**).

Ces protéines sont des **hétéropolymères** (2 chaînes lourdes + plusieurs légères) organisés en trois domaines :

- deux têtes identiques se fixant sur les microtubules et possédant une activité ATPasique ;
- une tige à l'extrémité de laquelle se fixe le matériel à transporter (présence d'un adaptateur)

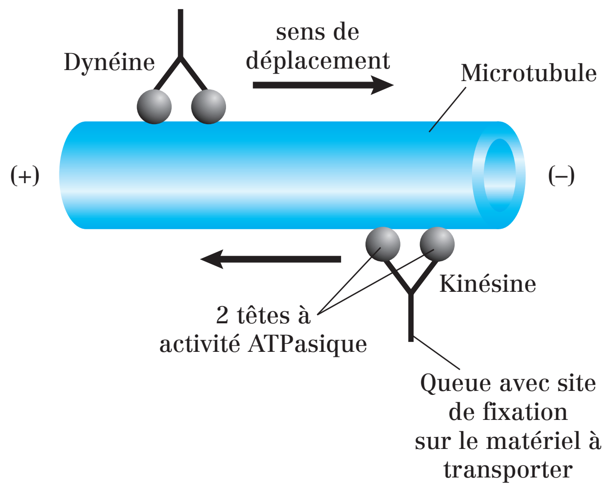


Fig. 22.1 : Kinésine et dynéine disposées sur un microtubule

L'hydrolyse de **l'ATP est nécessaire au déplacement des MAP motrices** le long des MT.

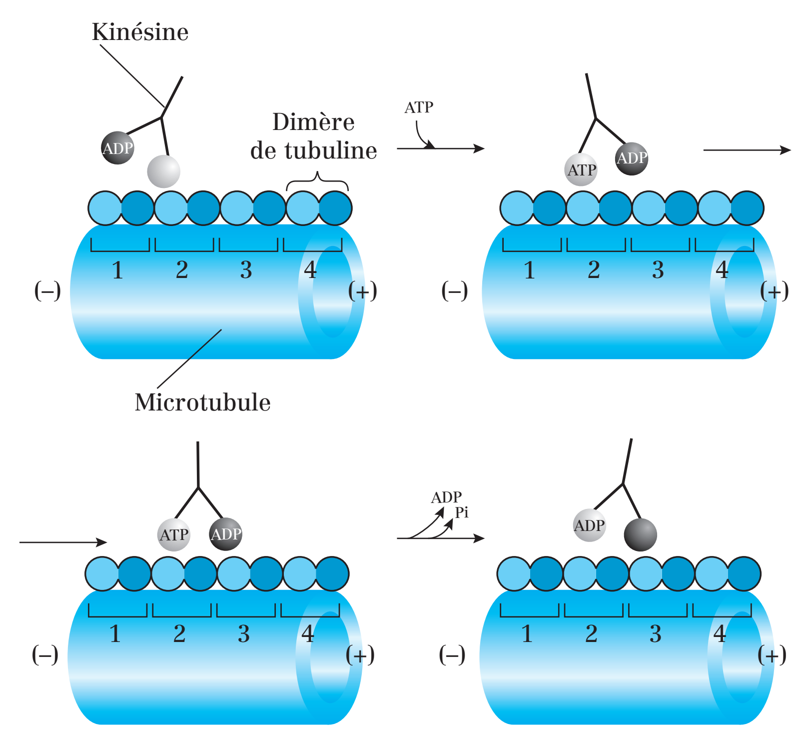


Fig. 22.2 : Cycle mécano-chimique de la kinésine le long d'un microtubule

La plupart des étapes du trafic intracellulaire utilise les microtubules et les moteurs moléculaires pour assurer le transport antérograde et rétrograde.

Les microtubules transportent :
- des vésicules ;
- des complexes chromosomes/protéines pendant la mitose ou la méiose ;
- des ARNm ;
- des virus (HIV, herpès) de la membrane plasmique vers leur lieu de réplication.

De plus, les microtubules enchâssés dans le centrosome ont une grande dynamique qui assure le positionnement des organites intracellulaires (mitochondries…)

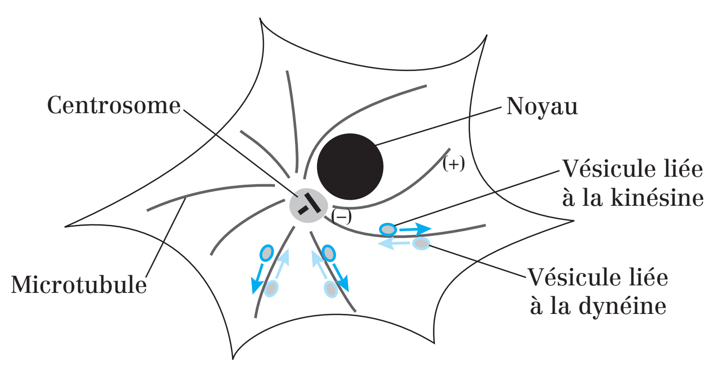


Fig. 22.3 : Organisation des microtubules dans un fibroblaste et sens de déplacement des vésicules

Point cours

- Connaître la composition et les fonctions des protéines motrices associées aux microtubules (kinésine et dynéine).
- Savoir en particulier leur sens de déplacement respectif et leur dynamique le long des microtubules impliquant l'ATP.
- Savoir situer leur importance dans la dynamique cellulaire en général, en faisant le lien avec les différents organites et leurs interactions.

Généralités sur les filaments intermédiaires

1. Structure des filaments intermédiaires

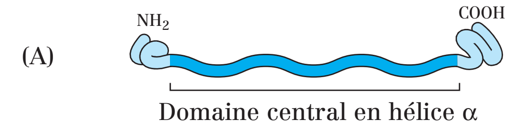
Les **filaments intermédiaires** ont un **diamètre de 10 nm**, intermédiaire entre celui des microfilaments d'actine et les microtubules, d'où leur nom.

Ils proviennent de la **polymérisation de monomères fibreux**. Chaque monomère est composé de trois domaines :
- un **domaine central hydrophobe** organisé en hélice alpha. Il est très conservé d'une famille de filaments intermédiaires à l'autre ;
- une **extrémité N-terminale** et une **extrémité C-terminale** de longueur variable. Ces extrémités portent des sites de phosphorylation et de O-glycosylation.

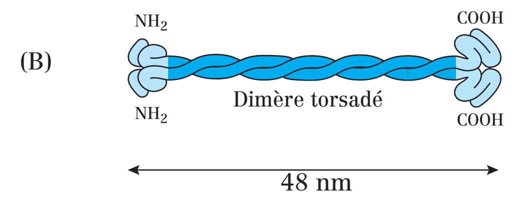
2. Polymérisation des filaments intermédiaires

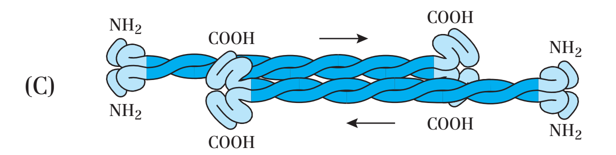
La polymérisation des monomères donne naissance aux filaments intermédiaires de la façon suivante :
- **deux monomères** de même orientation s'associent par leur domaine central (interactions hydrophobes) pour donner un **dimère torsadé** (association parallèle) ;
- **deux dimères** d'orientation opposée s'associent avec un décalage pour former un **tétramère** (association anti-parallèle) ;
- l'association bout à bout de plusieurs tétramères constitue un **protofilament** ;
- **8 protofilaments** s'associent pour former un **FI de forme cylindrique** de 8 à 10 nm de large.

(A)

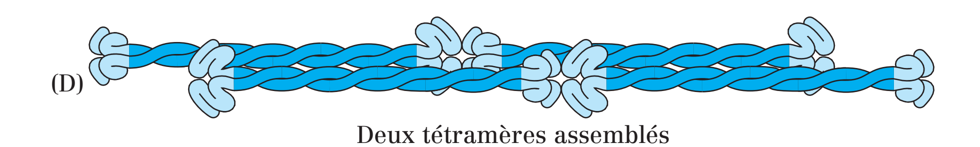


(B)

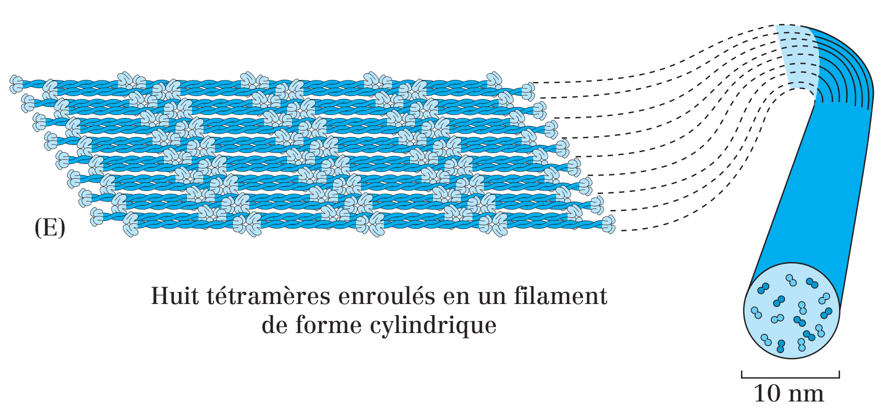




Tétramère décalé
de deux dimères torsadés



Deux tétramères assemblés



Huit tétramères enroulés en un filament
de forme cylindrique

Fig. 23.2 : Étapes dans la mise en place d'un filament intermédiaire

Remarque :

- Contrairement à la plupart des microfilaments d'actine et aux microtubules, les filaments intermédiaires sont des **polymères stabilisés** et **non polarisés**, ayant un rôle plutôt structural dans la cellule.
- Les filaments intermédiaires sont présents dans le cytosol et le nucléoplasme.
- Des trois constituants du cytosquelette, les filaments intermédiaires résistent le mieux aux forces d'étirement ou de déformation.

3. Les fonctions des filaments intermédiaires

Les fonctions des filaments intermédiaires concernent **principalement l'architecture cellulaire et tissulaire**. Elles dépendent essentiellement du type de filament intermédiaire :

- dans les **épithéliums**, les cytokératines relient les cellules entre elles par l'intermédiaire des desmosomes. Elles assurent ainsi leur **cohésion et leur stabilité** mécanique ;
- dans les **cellules nerveuses**, les neurofilaments assurent la **continuité et l'élasticité** des neurones ;
- dans les **noyaux**, les lamines assurent la **stabilité de l'enveloppe nucléaire** interne et son **interaction** avec la chromatine.

Remarque :

Le génome de certains virus pathogènes pour l'Homme code des protéines capables de désorganiser les FI dans les cellules infectées.

Ex. : Le virus d'Epstein-Barr (**EBV**, famille de l'herpès) cible les filaments intermédiaires des lymphocytes (⇒ mononucléose infectieuse) ; le ***papillomavirus*** cible des filaments intermédiaires de cytokératine des cellules basales de l'épithélium malpighien du col utérin (⇒ cancer de l'utérus).

Point cours

- Connaître la composition d'un filament intermédiaire.
- Connaître les étapes conduisant à la formation d'un filament intermédiaire (polymérisation).
- Savoir distinguer les particularités des filaments intermédiaires vis-à-vis des microtubules et filaments d'actine.
- Connaître les fonctions des filaments intermédiaires.

Les familles de filaments intermédiaires

1. Les lamines

Les **lamines** sont présentes dans le noyau des cellules eucaryotes et forment une structure accolée juste en dessous de l'enveloppe nucléaire et appelée **lamina nucléaire.** (*cf. chapitre 6.*)

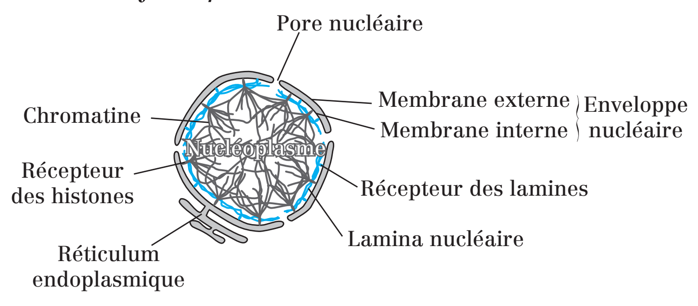


Fig. 24.1 : Noyau en interphase

2. La vimentine et les protéines apparentées

a) La vimentine

La **vimentine** est caractéristique des cellules d'origine mésoblastique :
- épithéliales (ex : cellules mésothéliales constituant le revêtement des séreuses – plèvre, péritoine, péricarde…) ;
- ou non épithéliales (fibroblastes, cellules sanguines).

b) La GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*)

La **GFAP** est trouvée dans deux types de cellules gliales :
- les astrocytes du système nerveux central ;
- les cellules de Schwann du système nerveux périphérique engainant les axones.

3. Les cytokératines

Les **cytokératines** constituent les filaments intermédiaires **des cellules épithéliales**. Il en existe plusieurs types : les unes sont de type acide (**type I**), les autres de type neutre-basique (**type II**).
Les filaments intermédiaires de cette famille sont des **hétéropolymères** dont chaque dimère comporte un monomère de type I et un monomère de type II.

Dans l'épiderme, les filaments intermédiaires de cytokératine sont ancrés au niveau des **desmosomes** et des **hémidesmosomes** (***cf. chapitre sur les jonctions cellulaires***).

4. Les neurofilaments

Les **neurofilaments** sont spécifiques des neurones. Ils participent à la constitution de l'axe squelettique des prolongements neuronaux comme les **axones** et les **dendrites**.

• **Récapitulatif :** à l'inverse des gènes de l'actine et de la tubuline, bien conservés au cours de l'évolution, **les gènes codant les filaments intermédiaires** sont diversifiés et, à ce jour, sont regroupés en une f**amille d'environ 50 membres formant 6 classes différentes**.

	FI	Expression	Remarques
Type I	Kératines acides (# 9 à 20)	Épithéliale	Copolymérisation acide/basique
Type II	Kératines basiques (# 1 à 8)	Épithéliale	Copolymérisation acide/basique
Type III	Desmine,	Musculaire	Homopolymères
	GFAP,	Cell. gliales	
	Périphérine,	SN périphérique	
	Vimentine	Fibroblastes /cellules non différenciées	
Type IV	Prot. des neurofilaments : NF-H, NF-L, NF-M,	Neurone	Hétéropolymères
	α-internexine		Homopolymères
Type V	Lamines	Ubiquitaire	
Type VI	Nestine	Cell. neuroépithéliales (souches)	Copolymérisation avec la vimentine

Fig. 24.2 : Tableau récapitulatif des différents types de filaments intermédiaires

Point cours

– Connaître les différents types de filaments intermédiaires, leur localisation et leurs fonctions respectives.

Formule concours Le cytosquelette

1. Concernant le cytosquelette :

A. Le cytosquelette est composé de trois types de polymères fibreux de nature protéique
B. Les microtubules sont les plus épais des filaments du cytosquelette
C. Les filaments intermédiaires sont les seuls filaments du cytosquelette composés de monomères protéiques fibreux
D. Les filaments du cytosquelette se localisent uniquement dans le cytosol
E. Le cytosquelette peut participer au maintien de la polarité cellulaire

2. Les monomères d'actine :

A. sont de nature globulaire
B. polymérisent pour former des cylindres creux de 8 nm de diamètre
C. se répartissent en 3 classes : α et β, majoritaires dans les cellules musculaires et γ, majoritaire dans les cellules non musculaires
D. forment des polymères pouvant être stabilisés par des protéines de coiffage
E. possèdent des sites de liaison pour l'ADP et l'ATP

3. Concernant les microfilaments d'actine :

A. Ils sont polarisés car la vitesse de polymérisation est différente à leurs deux extrémités
B. Seuls les monomères d'actine G liés à l'ATP peuvent s'ajouter à l'extrémité plus d'un microfilament d'actine, même en absence de Mg^{2+}
C. Il n'y a jamais de dépolymérisation des monomères d'actine G à l'extrémité plus, même suite à l'hydrolyse d'ATP en ADP
D. Les cytochalasines et la thymosine sont des substances exogènes qui inhibent la polymérisation des microfilaments d'actine
E. La profiline et le complexe ARP2/3 sont des substances endogènes qui favorisent la polymérisation des microfilaments d'actine

4. Concernant les microfilaments d'actine, choisir le bon groupage :

A) Gelsoline	1) Blocage de la polymérisation rapide
B) Cap Z	2) Blocage de la dépolymérisation
C) Profiline	3) Blocage de la polymérisation lente
D) Tropomoduline	4) Fragmentation
E) Phalloïdine	5) Stimulation de la polymérisation

A. A5-B2-C4-D3-E1
B. A1-B3-C2-D5-E4
C. A5-B2-C3-D4-E1
D. A4-B1-C5-D3-E2
E. A4-B2-C5-D1-E3

5. Quelle(s) protéine(s) entre(nt) dans la structure des microvillosités :
- **A.** Myosine II
- **B.** Actinine alpha
- **C.** Filamine
- **D.** Fimbrine
- **E.** Spectrine

6. La myosine I :
- **A.** est une protéine motrice associée aux microfilaments d'actine et se déplaçant vers leur extrémité plus
- **B.** appartient au groupe des myosines filamenteuses
- **C.** est impliquée dans le transport cytosolique d'organites et de vésicules
- **D.** est composée de deux têtes globulaires à activité ATPasique
- **E.** est composée d'une queue courte située à son extrémité C-terminale

7. Concernant les sarcomères :
- **A.** Les sarcomères sont des structures contractiles présentes dans les muscles squelettiques
- **B.** Les filaments épais des sarcomères sont composés de molécules de myosine II phosphorylées
- **C.** Les filaments fins des sarcomères sont composés d'actine, de troponine et de tropomyosine
- **D.** Chaque sarcomère est délimité par deux disques Z, au niveau desquels s'accroche l'extrémité moins des filaments fins
- **E.** La contraction des sarcomères est due à la dépolymérisation des filaments fins et des filaments épais

8. Concernant la contraction musculaire :
- **A.** Dans le muscle au repos, la troponine est une protéine filamenteuse qui bloque l'interaction entre l'actine et les têtes de myosine II
- **B.** La tropomyosine est une protéine trimérique capable de fixer le Ca^{2+}
- **C.** La contraction musculaire est provoquée par une augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+}
- **D.** Lors de la contraction musculaire, la fixation du Ca^{2+} sur la troponine déplace la tropomyosine et rend possible les interactions actine/myosine
- **E.** Le raccourcissement des sarcomères est rendu possible par l'hydrolyse de l'ATP par l'actine

9. Concernant les microtubules :
- **A.** Les microtubules sont présents dans le cytosol et le nucléoplasme de toutes les cellules
- **B.** Les microtubules sont des tubes protéiques creux de 25 nm de diamètre
- **C.** Un microtubule est composé de 8 protofilaments
- **D.** Un protofilament est composé d'une succession d'hétérodimères de tubuline
- **E.** La tubuline est une protéine globulaire ; il en existe trois (α, β et γ)

10. Concernant la polymérisation des microtubules :

A. La polymérisation des microtubules nécessite la présence de GTP et de Ca^{2+}

B. La polymérisation d'un dimère de tubuline nécessite l'échange de GDP par du GTP au niveau de la sous-unité β

C. La dépolymérisation d'un dimère de tubuline nécessite l'hydrolyse du GTP fixé à la sous-unité α

D. La vitesse de polymérisation est plus grande à l'extrémité distale des microtubules

E. L'ajout de colchicine provoque un raccourcissement des microtubules

11. Parmi les substances suivantes, laquelle (lesquelles) stabilise(nt) les microtubules ?

A. Vinblastine

B. Cytochalasine

C. Taxol

D. Colchicine

E. Phalloïdine

12. Concernant le centrosome :

A. Le centrosome est composé de deux centrioles perpendiculaires baignant dans le matériel péricentriolaire

B. Les microtubules cytosoliques plongent leur extrémité proximale dans le centrosome

C. Le matériel péricentriolaire contient des protéines chaperonnes Hsp et de la tubuline γ

D. Les microtubules entrant dans la composition des centrioles sont très dynamiques

E. La composition d'un centriole est identique à celle de l'axonème d'un cil ou d'un flagelle

13. Concernant les cils :

A. Leur rôle est d'augmenter la surface d'échange entre la cellule et son environnement

B. Leur axonème est composé de neuf doublets périphériques de microtubules et d'un doublet central de microtubules, enfermé dans un manchon protéique

C. La nexine est une protéine reliant les doublets périphériques de l'axomème

D. La dynéine est une protéine associée aux microtubules A des doublets périphériques ; elle permet la courbure du cil

E. Leur corpuscule basal peut être obtenu par duplication d'un centriole ; il est composé de neuf triplets périphériques de microtubules et ne contient pas de doublet central

14. Les kinésines :
A. sont des MAP (*Microtubule Associated Proteins*) motrices
B. se déplacent vers l'extrémité plus des microtubules
C. sont impliquées dans le transport vésiculaire rétrograde
D. sont des protéines dont les têtes possèdent une activité ATPasique
E. sont des hétéropolymères possédant une tige se fixant directement sur le matériel qu'elles transportent le long des microtubules

15. Les monomères de filaments intermédiaires :
A. possèdent un domaine central hydrophobe organisé en hélice alpha
B. sont synthétisés dans le cytosol et peuvent subir des modifications post-traductionnelles comme la phosphorylation et la O-glycosylation
C. forment systématiquement des homopolymères de 10 nm de diamètre
D. forment de filaments stables, non polarisés, responsables du transport vésiculaire
E. forment des dimères puis des tétramères qui, mis bout à bout, forment des protofilaments s'assemblant par groupes de huit

16. Concernant les filaments intermédiaires :
A. Les lamines sont des filaments intermédiaires présents dans le noyau de toutes les cellules eucaryotes
B. Les lamines stabilisent l'enveloppe nucléaire pendant l'interphase
C. Les neurofilaments assurent la continuité et l'élasticité des prolongements neuronaux (axones et dendrites)
D. Les cytokératines sont des hétéroplymères présents dans le cytoplasme des cellules épithéliales ; elles peuvent être la cible du papillomavirus
E. La GFAP est retrouvée uniquement dans les cellules gliales du système nerveux central

Corrigés formule concours
Le cytosquelette

1. **Réponses : A B C et E**
- **D** On trouve aussi des filaments du cytosquelette **dans le nucléoplasme** (lamines).

2. **Réponses : A D et E**
- **B** Les microfilaments d'actine **ne sont pas creux** et ont une structure hélicoïdale.
- **C** L'actine α **est majoritaire dans les cellules musculaires** et les actines β et γ sont majoritaires dans les cellules non musculaires.

3. **Réponses : A et E**
- **B** La présence de **Mg^{2+} est nécessaire** à la polymérisation des monomères d'actine.
- **C** La polymérisation et la dépolymérisation **sont possibles à l'extrémité plus et moins**.
- **D** La **thymosine est une substance endogène**, c'est-à-dire sécrétée par la cellule elle-même pour réguler l'organisation de son cytosquelette.

4. **Réponse : D**

5. **Réponse : D**
- **A** On trouve la **myosine I** dans les microvillosités. La **myosine II est retrouvée dans les sarcomères** des cellules musculaires.
- **B** L'actinine alpha organise les microfilaments d'actine en **faisceaux larges contractiles.**
- **C** La filamine organise les microfilaments d'actine **en réseaux**.
- **E** La spectrine relie les microfilaments d'actine à la **membrane plasmique dans les globules rouges.**

6. **Réponses : A C et E**
- **B** La myosine II est filamenteuse, **mais pas les myosines I et V** car elles ne s'assemblent pas pour former des filaments.
- **D** Les **myosines I et V ont une tête** alors que la myosine II en possède deux.

7. **Réponses : A B et C**
- **D** **L'extrémité plus** des filaments fins s'accroche aux disques Z.
- **E** La contraction est **due au glissement** des filaments fins sur les filaments épais.

8. **Réponses : C et D**
- **A** Cette définition correspond à celle de la **tropomyosine**.
- **B** Cette définition correspond à celle de la **troponine**.
- **E** Le raccourcissement des sarcomères est rendu possible par l'hydrolyse de l'ATP **par les têtes de myosine II.**

9. **Réponses : B D et E**

A Il n'y a **pas de microtubules dans le nucléoplasme**. Cette phrase fait référence aux **filaments intermédiaires**.

C Un microtubule est composé de 13 protofilaments. Cette phrase fait référence aux filaments intermédiaires.

10. **Réponses : B D et E**

A La polymérisation des microtubules nécessite la présence de GTP et de **Mg^{2+}**.

C La dépolymérisation d'un dimère de tubuline nécessite **l'hydrolyse du GTP** fixé à la sous-unité β.

11. **Réponse : C**

A et **D** La vinblastine et la colchicine **bloquent la polymérisation** des microtubules.

B Les cytochalasines bloquent la **polymérisation** des **microfilaments d'actine.**

E Les phalloïdines bloquent la **dépolymérisation** des **microfilaments d'actine.**

12. **Réponses : A B et C**

D Les microtubules entrant dans la composition des centrioles **sont stables.**

E La composition d'un centriole est identique à celle **du corpuscule basal d'un cil ou d'un flagelle.**

13. **Réponses : B C D et E**

A Le rôle des cils est de **permettre le déplacement** du milieu péricellulaire. Cette phrase fait référence **aux microvillosités**.

14. **Réponses : A B et D**

C Les kinésines sont impliquées dans le transport vésiculaire **antérograde**.

E **Il y des adaptateurs** entre la tige des kinésines et le matériel qu'elles transportent.

15. **Réponses : A B et E**

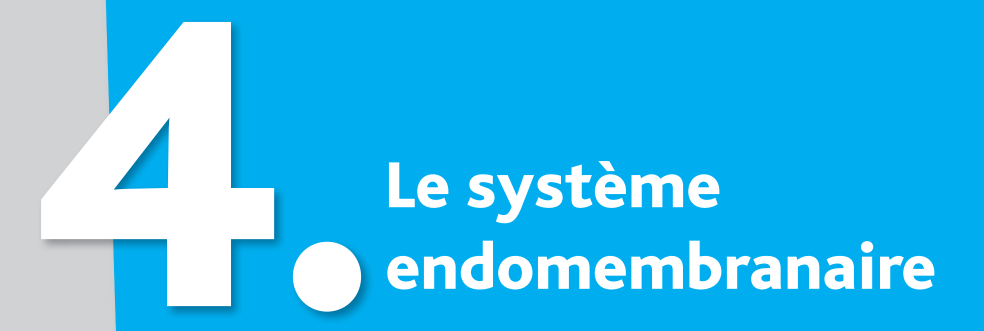
C Ils peuvent **aussi former des hétéropolymères** (cas bien décrit pour les cytokératines).

D Les filaments intermédiaires n'ont **pas de rôle moteur**, mais plutôt un rôle structural.

16. **Réponses : A B C et D**

E La GFAP est **aussi** retrouvée dans les cellules gliales du **système nerveux périphérique** (cellules de Schwann).

27 Présentation du système endomembranaire
28 Le réticulum endoplasmique (RE)
29 L'appareil de Golgi (AG)
30 Les endosomes
31 Les lysosomes
32 Translocation des protéines à travers le réticulum endoplasmique
33 Maturation des protéines par le système endomembranaire
34 Le transport vésiculaire
35 Formule concours Le système endomembranaire
36 Corrigé formule concours



4. Le système endomembranaire

Présentation du système endomembranaire

Le **système endomembranaire** est présent uniquement dans les cellules eucaryotes. C'est un système complexe fait de plusieurs cavités, de **vésicules** et de **canalicules**.

Les cavités sont limitées par une membrane d'enveloppe et communiquent entre elles et avec la membrane plasmique, de manière transitoire, par l'intermédiaire des vésicules et des canalicules.

Le système endomembranaire comprend :

- le **réticulum endoplasmique** (RE) ;
- **l'enveloppe nucléaire** ;
- **l'appareil de Golgi** (AG) ;
- les **endosomes** ;
- les **lysosomes** ;
- une population très hétérogène de **vésicules, canalicules et vacuoles** qui transitent entre les compartiments précédents et la membrane plasmique.

Attention ! Les mitochondries et les péroxysomes ne font pas partie du système endomembranaire.

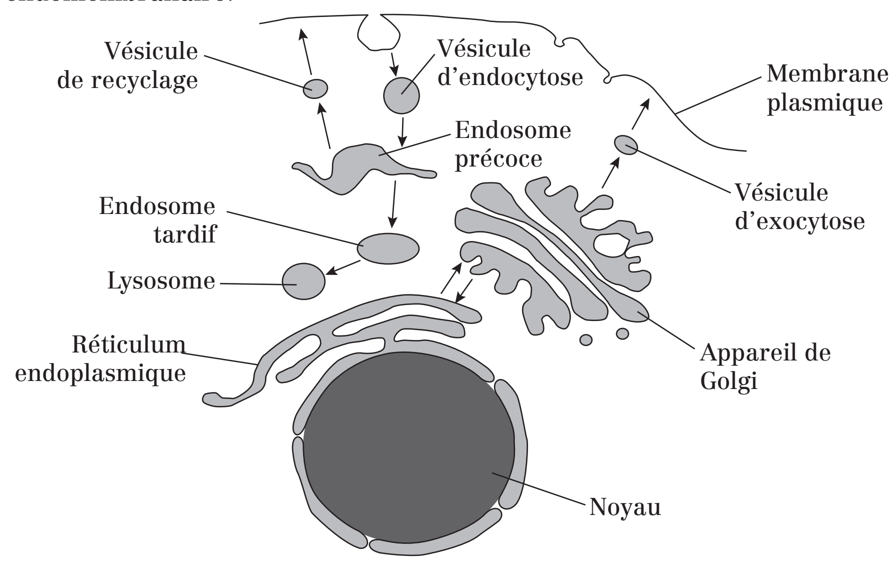


Fig. 27.1 : Vue d'ensemble du système endomembranaire

Les **flux membranaires** assurent un transport simultané des membranes d'enveloppe et du contenu (ou **lumière**) des différents compartiments.

Le système endomembranaire est **quantitativement important dans la cellule.** Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 17 % du volume et ses membranes représentent 58 % de la surface des membranes totales.

Remarque :

- La lumière des compartiments du système endomembranaire est **l'équivalent du milieu extracellulaire.**
- Leur **membrane est l'équivalent de la membrane plasmique. La composition lipidique peut sensiblement changer.**

Point cours

- Connaître les éléments du système endomembranaire.

Le réticulum endoplasmique (RE)

1. Définition et description du réticulum endoplasmique

Le RE un **ensemble de canalicules et de vésicules qui constituent un réseau** très développé dans les cellules eucaryotes adultes. Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 13 % du volume et ses membranes représentent 50 % de la surface des membranes totales.

La **composition de la membrane d'enveloppe** du RE est très proche de celle de la membrane plasmique, sauf qu'elle contient peu de cholestérol par rapport à cette dernière.

Le réticulum endoplasmique :

- est en **continuité avec l'enveloppe nucléaire** qui fait partie du RE.
- porte ou non, sur sa face cytoplasmique, des **ribosomes** ce qui permet de distinguer le **RE granulaire ou rugueux** (REG ou RER) du **RE lisse** (REL). Ces deux aspects correspondent à des fonctions différentes (*cf.* 2) :

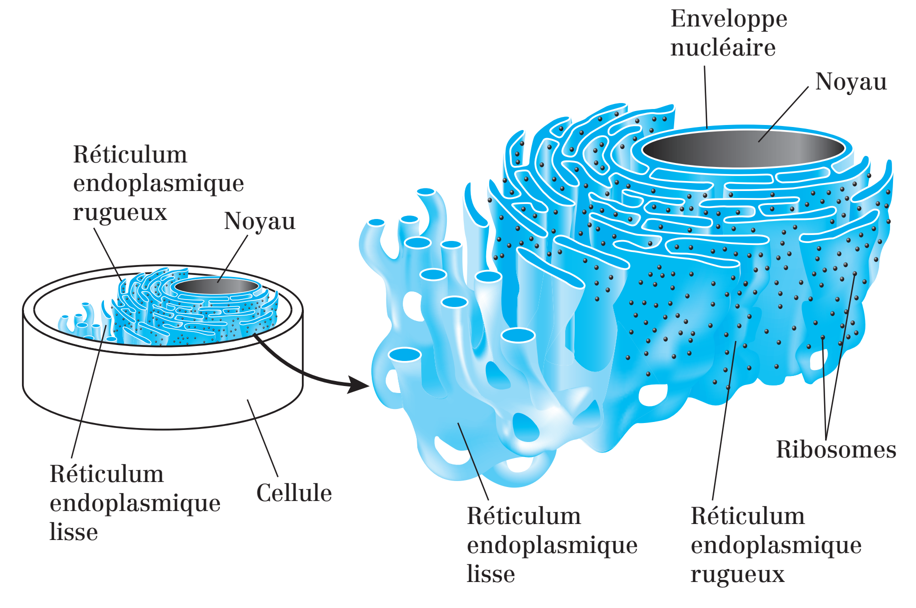


Fig. 28.1 : Réticulums endoplasmiques rugueux et lisse

2. Fonctions des deux types de réticulum endoplasmique

a) Fonctions du RE rugueux

- **Synthèse et translocation** de protéines sécrétées, membranaires et résidentes des vésicules.
- **N-glycosylation** des protéines et élagage de leur arborisation sucrée.
- Conformation spatiale des protéines et contrôle qualité avant leur exportation vers l'appareil de Golgi.

b) Fonctions du RE lisse

- **Synthèse des phospholipides** membranaires et cytosoliques.
- **Synthèse de cholestérol, d'hormones stéroïdiennes.**
- **Stockage et libération du calcium.**
- **Détoxification** (détoxication des xénobiotiques par le cytochrome P450).

Remarques :

• **Les ribosomes ne sont pas fixés en permanence sur le REG**. Ils s'attachent à la membrane du RE (qui devient temporairement granulaire) au début de la synthèse d'une protéine (***traduction***) et se détache du REG à la fin.

• **La quantité relative du REG par rapport au REL varie en fonction du type cellulaire et de l'état métabolique** de la cellule. Ex : REG prédominant dans une cellule pancréatique exocrine – REL prédominant dans une cellule hépatique après une intoxication aux barbituriques.

Point cours

- Savoir distinguer le RE granuleux du RE lisse.
- Connaître le lien entre le RE et l'enveloppe nucléaire.
- Connaître les fonctions du RE granuleux et du RE lisse.

L'appareil de Golgi (AG)

1. Définition et description de l'appareil de Golgi

L'**appareil de Golgi** est un organite cellulaire polymorphe constitué d'un ou plusieurs **dictyosomes** (en général : un seul dictyosome dans les cellules animales, et plusieurs dizaines dans les cellules végétales).
Un dictyosome est un **ensemble de vésicules et de saccules aplatis** organisés comme une « pile d'assiettes ».
Chaque **dictyosome** est entouré de vésicules qui assurent la communication entre ses différents saccules et aussi entre l'appareil de Golgi et le reste du système endomembranaire ou la membrane plasmique :

RE et noyau

Réseau cis-golgien

dictyosome (empilement des saccules)

Face cis

Compartiment médian

Face trans

Réseau trans-golgien

membrane plasmique

Fig. 29.1 : Organisation de l'appareil de Golgi et d'un dictyosome

L'appareil de Golgi est localisé entre le RE et la membrane plasmique. C'est un **organite polarisé** et **chaque dictyosome comporte deux faces** :

- la **face cis** ou **face d'entrée**, tournée vers le RE et le noyau. Elle établit une relation avec le RE par l'intermédiaire d'un ensemble de vésicules qui forme **l'ERGIC** (*Endoplasmic Reticulum – Golgi Intermediate Compartment*) ou réseau **cis golgien (= CGN :** *Cis Golgi Network***)** ;
- la **face trans** ou **face de sortie**, tournée vers la membrane plasmique. Elle est en continuité avec un réseau de canalicules constituant le **réseau trans-golgien** (ou **TGN**, *Trans Golgi Network*).

Le **compartiment médian** est composé de plusieurs saccules situés entre les deux faces.

2. Fonctions de l'appareil de Golgi

Très schématiquement, l'AG reçoit les protéines **en provenance du RE**, **les modifie** (glycosylation, sulfatation, clivage de précurseurs…), **les trie** puis **les exporte** vers d'autres compartiments (membrane plasmique, endosomes, lysosomes…) ou vers le milieu extracellulaire (sécrétion, par exocytose, constitutive et régulée) :

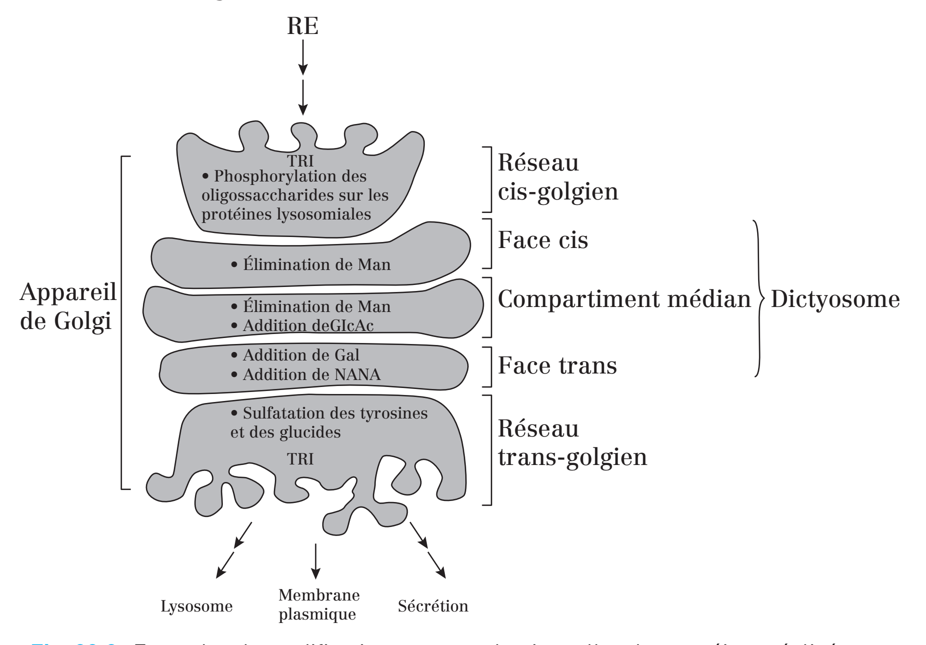


Fig. 29.2 : Exemples de modifications post-traductionnelles des protéines réalisées par l'appareil de Golgi et selon le compartiment

L'appareil de Golgi est le point de passage obligatoire du trafic vésiculaire. Il régule le nombre de vésicules allant à la membrane et participe ainsi au renouvellement membranaire.

Ainsi, les modifications post-traductionnelles effectuées dans l'appareil de Golgi sont essentielles à l'adressage correct des protéines dans la cellule.

Exemples :

1) dans le *cis*-Golgi : phosphorylation de certains résidus mannose de chaînes oligosaccharidiques liées en N- sur les protéines (cas des hydrolases lysoso-

males, enzymes lytiques destinées aux lysosomes) qui aboutit à la présence de mannose-6-phosphate ;

2) dans le *trans*-Golgi, des récepteurs au mannose-6-phosphate concentrent les protéines à mannose-6-phosphate dans des vésicules spécifiques qui sont ensuite adressées aux lysosomes (*cf.* Fig. 34.8).

Point cours

- Connaître la structure de l'appareil de Golgi ainsi que sa polarité vis-à-vis du noyau et de la membrane plasmique.
- Connaître la notion de dictyosome.
- Connaître les fonctions de l'appareil de Golgi et son implication dans le trafic vésiculaire.

Les endosomes

1. Définition et origine des endosomes

Les endosomes sont un **compartiment membranaire très hétérogène** sur le plan morphologique. Les endosomes ont plusieurs origines. Ils proviennent :

- **des vésicules d'endocytose issues de la membrane plasmique**. Ces vésicules sont **lisses ou revêtues (clathrine, cavéoline)** et transportent des molécules prélevées dans le milieu extracellulaire ;
- **des vésicules de transport ayant bourgeonné du Golgi *trans* et du TGN**. Elles leur apportent notamment des **hydrolases acides** et des **pompes à protons (ATPase H^+)**. Grâce à cet apport, **les endosomes se transforment progressivement en lysosomes**.

Le matériel membranaire et soluble des endosomes est transporté vers les lysosomes avec lesquels il peut fusionner.

2. Classification des endosomes

On distingue **deux classes d'endosomes** en fonction de leur pH :

- Les **endosomes précoces** sont directement alimentés par l'endocytose. Ils présentent un pH proche de celui du milieu extracellulaire (7,4).
- Les **endosomes tardifs** présentent un pH plus acide (6,5) intermédiaire entre le pH des endosomes précoces et celui des lysosomes (5).

La maturation qui **transforme les endosomes précoces en endosomes tardifs** se produit par la **formation de corps multivésiculaires (CMV)** qui contiennent de grandes quantités de membranes invaginées et de vésicules internes.

Les CMV se transforment graduellement en endosomes tardifs, soit en fusionnant les uns avec les autres, soit en fusionnant avec des endosomes tardifs préexistants. Les endosomes tardifs communiquent avec le réseau trans-golgien via des vésicules de transport qui délivrent les protéines qui transformeront les endosomes tardifs en lysosomes.

Les endosomes

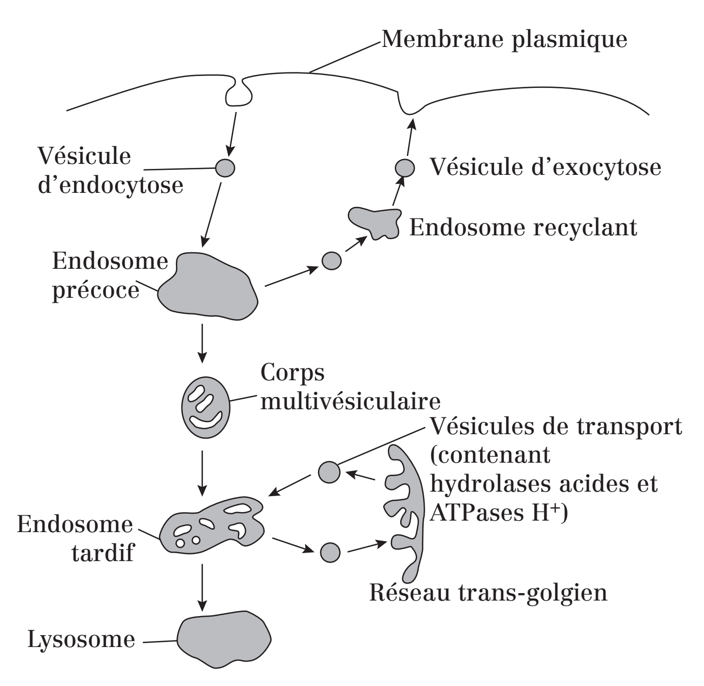


Fig. 30.1 : La voie de l'endocytose depuis la membrane plasmique jusqu'aux lysosomes

Ainsi, le matériel endocyté se retrouve d'abord dans les endosomes précoces puis dans les endosomes tardifs.

Le phénomène d'acidification est très important pour deux raisons :

1) Il permet au **matériel endocyté (ligand) de se décrocher de son récepteur**, dans le cas où l'endocytose est spécifique. Dans ce cas, le récepteur est souvent recyclé vers la membrane plasmique par l'intermédiaire de vésicules bourgeonnant depuis les endosomes précoces.
2) Il permet le **fonctionnement optimal des hydrolases** qui commencent à digérer le matériel endocyté.

Point cours

- Savoir définir un endosome.
- Connaître les deux types d'endosomes et savoir décrire leur évolution.
- Savoir faire le lien entre endosome tardif et lysosome.
- Connaître les pH de la lumière des endosomes ainsi que l'intérêt de l'acidification.

Les lysosomes

1. Définition des lysosomes

Compartiment de morphologie très hétérogène, de pH acide (pH 5) et contenant de nombreuses hydrolases acides (car actives uniquement à pH acide).

Les hydrolases acides sont des **enzymes capables d'hydrolyser** l'ensemble des familles de molécules biologiques. On distingue ainsi : des **nucléases** (dégradent ADN, ARN) ; des **protéases** (dégradent protéines) ; des **glycosidases** (dégradent les glucides), des **phosphatases** (coupent les phosphates), des **lipases** (dégradent les lipides), des **sulfatases** (coupent les groupements sulfates), etc.

Le diamètre des lysosomes varie entre 0,2 et 0,5 µm.

Les lysosomes sont présents dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des hématies.

2. Origine des lysosomes

Les lysosomes résultent de la fusion d'une ou plusieurs vésicules de transport et d'une vésicule (endosome tardif, phagosome) renfermant des matériaux à dégrader.

Les vésicules de transport bourgeonnent depuis l'appareil de Golgi et contiennent, entre autres, les **hydrolases acides** et les **ATPases à protons**. Elles sont recouvertes de **clathrine** lorsqu'elles bourgeonnent.

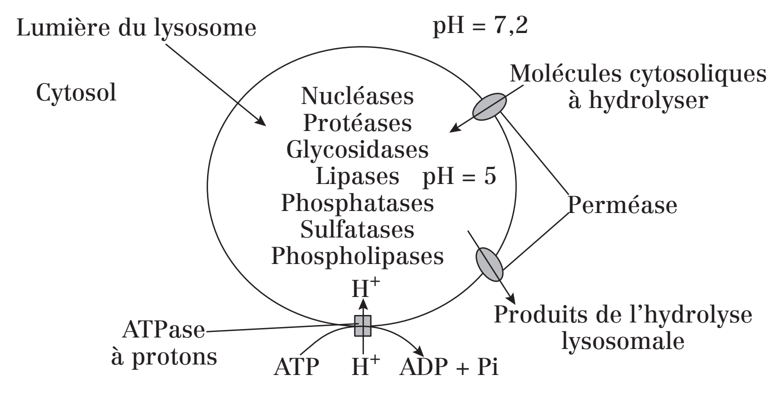


Fig. 31.1 : Représentation schématique d'un lysosome et de son contenu enzymatique

3. Caractéristiques des lysosomes

a) La membrane lysosomale

La membrane qui entoure les lysosomes a les caractéristiques suivantes :

1) Elle **maintient le système clos** et **empêche la fuite des enzymes lysosomales** dans le cytosol.

2) Elle porte une **ATPase à protons** qui transporte des ions H^+ du cytosol vers la lumière lysosomale, ce qui conduit à son acidification.

3) Elle **porte des perméases** qui permettent :

- l'entrée directe de matériaux à hydrolyser depuis le cytosol vers la lumière lysosomale ;
- la sortie des produits de l'hydrolyse lysosomale depuis la lumière vers le cytosol.

4) Elle est **protégée contre son autodigestion** par un revêtement glycoprotéique interne composé de **LAMP** (*Lysosome Associated Membrane Protein*). Les LAMP sont des marqueurs spécifiques de la membrane lysosomale.

b) Fonctions des lysosomes

Les lysosomes ont pour fonction d'effectuer la digestion intracellulaire.

Les molécules à digérer dans les lysosomes y arrivent par **quatre voies** :

1) **L'endocytose** : les vésicules d'endocytose apportent au compartiment endosomal puis lysosomal les molécules prélevées dans le milieu extracellulaire.

2) **La phagocytose** : le **phagosome** (= vésicule de phagocytose) fusionne avec des vésicules provenant de l'appareil de Golgi (= vésicules transportant les hydrolases acides et les pompes à protons) et se transforme progressivement en lysosome : formation du **phagolysosome.**

Ce mécanisme est rencontré chez des cellules dites phagocytaires comme les macrophages et les granulocytes neutrophiles.

3) **L'entrée directe depuis le cytosol** : ce phénomène concerne les peptides et utilise des perméases.

4) **L'autophagie** : c'est un mécanisme qui permet aux cellules de dégrader leurs propres organites et molécules afin d'assurer leur renouvellement.

La vacuole autophagique se constitue à partir d'une citerne spécialisée qui est en continuité avec le réseau trans-golgien.

Point cours

- Savoir décrire un lysosome et connaître sa composition relative en enzymes lysosomales.
- Connaître le pH lysosomal.
- Savoir comment se forme un lysosome (son origine).
- Connaître les particularités de la membrane lysosomale.
- Connaître les fonctions des lysosomes.

Translocation des protéines à travers le réticulum endoplasmique

La synthèse de toutes les protéines commence toujours dans le cytosol, au niveau de **ribosomes** associés en **polysomes** par un ARN messager (**ARNm**) : Une fois la synthèse commencée, la protéine peut avoir deux destinations :

1) Soit elle **reste dans le cytosol** pour la suite et la fin de la synthèse : c'est le cas des protéines solubles cytosoliques, nucléaires, mitochondriales et péroxysomales. **Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes libres du cytosol.**
2) Soit elle est **adressée à la membrane du RE** qu'elle va traverser pendant que la biosynthèse se poursuit. On parle de **translocation à travers la membrane du RE**. C'est le cas des protéines membranaires, résidentes (des endosomes par exemple) ou sécrétées. **Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et** vont pour cela faire appel au **peptide signal**.

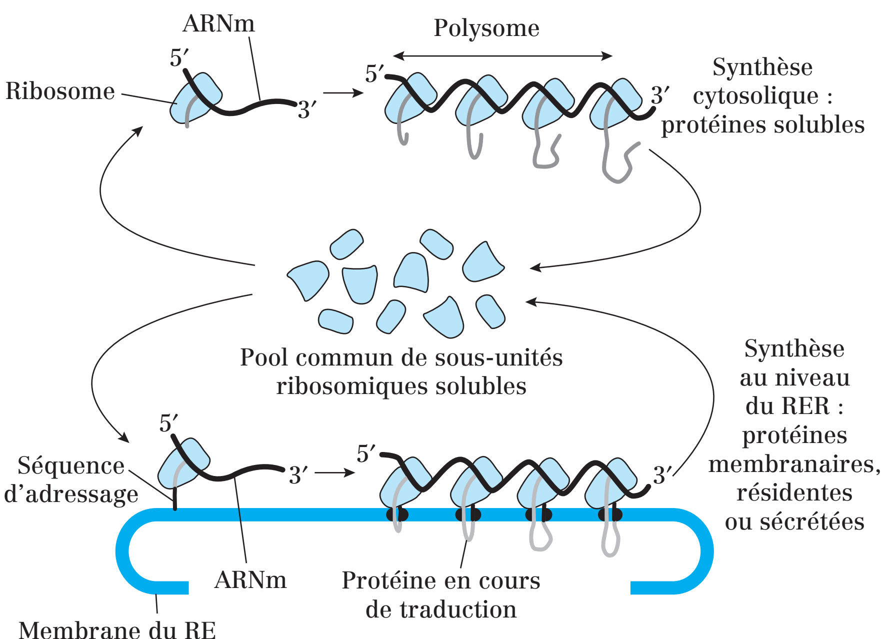


Fig. 32.1 : Les deux voies de la synthèse protéique

Protéines synthétisées par les ribosomes cytosoliques	Protéines synthétisées par les ribosomes du REG
– cytosoliques – mitochondriales – péroxysomales – nucléaires – membranaires périphériques du feuillet cytosolique (membrane plasmique et membranes des organites) – membranaires acylées ou prénylées (membrane plasmique et membranes des organites)	– sécrétées dans le milieu extracellulaire – luminales (= solubles dans la lumière des organites du système endomembranaire : RE, AG, endosomes, lysosomes) – transmembranaires (membrane plasmique et membranes des organites du système endomembranaire) – membranaires périphériques du feuillet extracellulaire (membrane plasmique) et luminal (membranes des organites du système endomembranaire) – ancrées par un GPI dans la membrane plasmique

Tableau 32.1 : Récapitulatif du devenir des protéines selon leur lieu de synthèse

1. Translocation à travers la membrane du réticulum endoplasmique

Les protéines transloquées vers le RE auront à terme trois destinations possibles :

- **la membrane plasmique** (cas des protéines intrinsèques et extrinsèques localisées du côté extracellulaire) ;
- **le milieu extracellulaire** (cas des protéines sécrétées) ;
- **les autres compartiments** du système endomembranaire (cas des protéines résidentes de l'appareil de Golgi, des endosomes et lysosomes).

a) Le peptide signal

Les protéines transloquées à travers la membrane du RE possèdent un **signal d'adressage** qui est le signal d'entrée dans le RE. Ce signal représente une **séquence peptidique consensus** (car retrouvé dans de très nombreuses protéines) : le **peptide signal** = séquence d'une **vingtaine d'acides aminés hydrophobes**. Le peptide signal est situé à l'extrémité N-terminale de la protéine (= extrémité synthétisée en premier) en cours de synthèse.

b) Mécanisme de la translocation

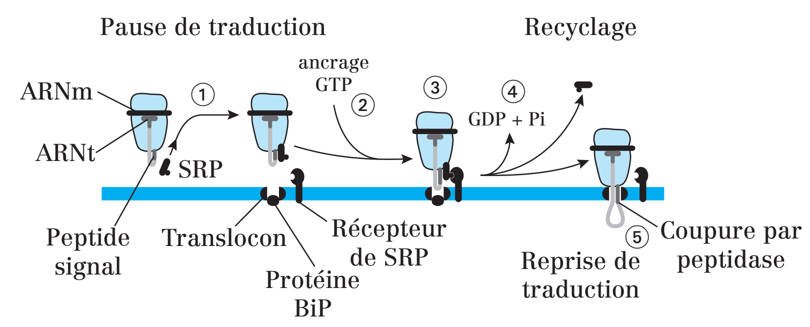


Fig. 32.2 : Adressage des ribosomes à la membrane du RE par la séquence signal et la SRP (Signal Recognition Particle)

① Dès le début de la synthèse de la protéine, le peptide signal est reconnu par une **particule de reconnaissance du signal** appelée **SRP** (*Signal Recognition Particle*). La SRP se fixe également sur la grosse sous-unité du ribosome et bloque la traduction.
SRP : ribonucléoprotéine constituée de plusieurs peptides et d'un petit ARN (**l'ARN 7S**). Elle possède une activité **GTPase** : elle fixe le GTP et hydrolyse le GTP en GDP + Pi.
② Le **complexe SRP-peptide signal** se fixe sur la membrane de RE *via* un **récepteur protéique de la SRP**. SRP fixe alors un GTP.
③ La **grosse sous-unité du ribosome** se fixe sur le **translocon** = pore aqueux entre le cytosol et la lumière du RE.
Le translocon est bouché par la grosse sous-unité du ribosome sur sa face cytosolique et par la protéine **BiP** (= **protéine chaperonne**) sur sa face luminale.
④ Le translocon s'ouvre, la traduction reprend et la protéine en cours d'élongation s'engage dans le pore aqueux, traverse la membrane du RE pour entrer dans la lumière. Elle y est poussée par l'allongement de la chaîne et tirée dans la lumière par des protéines chaperonnes (dont la BiP).
La séquence signal reste enchâssée dans le translocon (donc l'extrémité N-terminale reste dans le cytosol).
La SRP se détache de son récepteur après hydrolyse du GTP.
Au cours de la synthèse, la protéine subit déjà deux types de modifications dans sa région luminale :
– accrochage de motifs glucidiques par des glycosyl-transférases (N-glycosylation) ;
– modifications de conformation par des protéines chaperonnes.
⑤ À la fin de la biosynthèse, seul le peptide signal du RE reste enchâssé dans la membrane du RE.
Le ribosome se détache de la membrane du RE et est recyclé dans le cytosol. Une **peptidase du signal** sépare le peptide signal du reste de la protéine.

2. Translocation des protéines solubles sécrétées

La **peptidase du signal** sépare le peptide signal du reste de la protéine. Celle-ci se solubilise alors dans la lumière du RE :

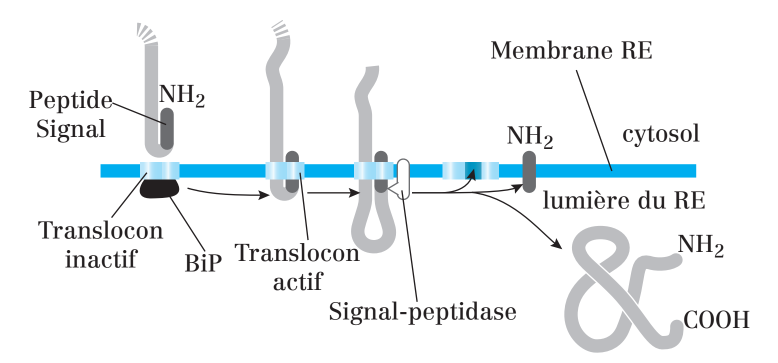


Fig. 32.3 : Translocation dans le RE et clivage du peptide signal d'une protéine extracellulaire

Note : Les ribosomes ne sont pas représentés pour plus de clarté.

3. Translocation des protéines membranaires

Ce mécanisme **concerne l'ensemble des protéines transmembranaires, quelle que soit leur destination finale** : membrane plasmique ou compartiments du système endomembranaire.

a) Cas des protéines à un seul domaine transmembranaire

Il existe trois modes d'insertion :

1) Le processus de **translocation** est initié par une séquence signal N-terminale qui fonctionne comme un **signal de début de transfert équivalent au peptide signal**. En plus de cette séquence de début de transfert, la protéine contient aussi une **séquence d'arrêt de transfert**. Lorsque cette dernière entre dans le translocon, ce dernier modifie sa conformation et libère la protéine latéralement dans la bicouche lipidique. L'extrémité N-terminale de la protéine se trouve du côté luminal et l'extrémité C-terminale du côté cytosolique :

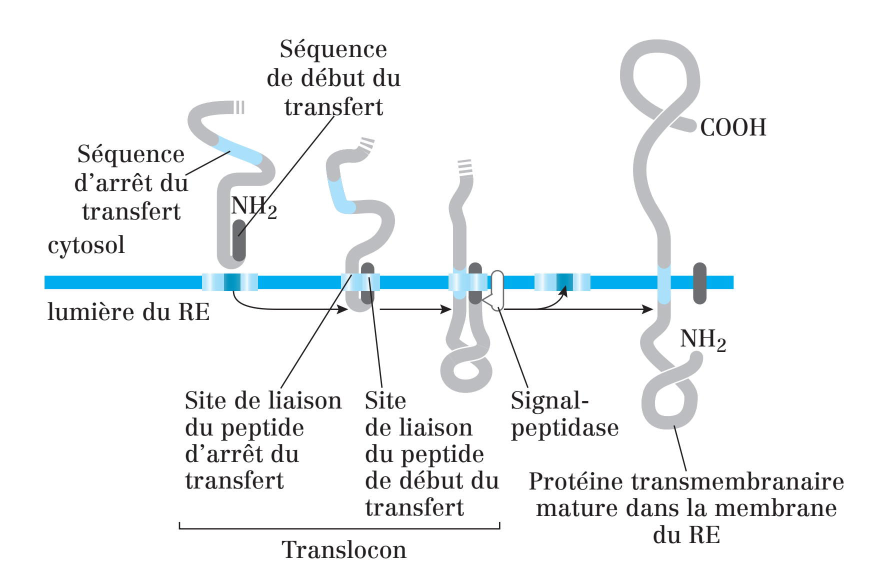


Fig. 32.4 : Translocation d'une protéine à un seul domaine transmembranaire

Dans les deux modes suivants, une **séquence de signal interne** agit comme un signal de début de transfert fixé dans le translocon de manière à ce que son extrémité chargée + reste dans le cytosol.

2) **S'il y a plus d'AA chargés + qui précèdent le cœur hydrophobe** de la séquence de début de transfert qu'il y en a qui la suivent, l'extrémité C-terminale se retrouvera du côté luminal.

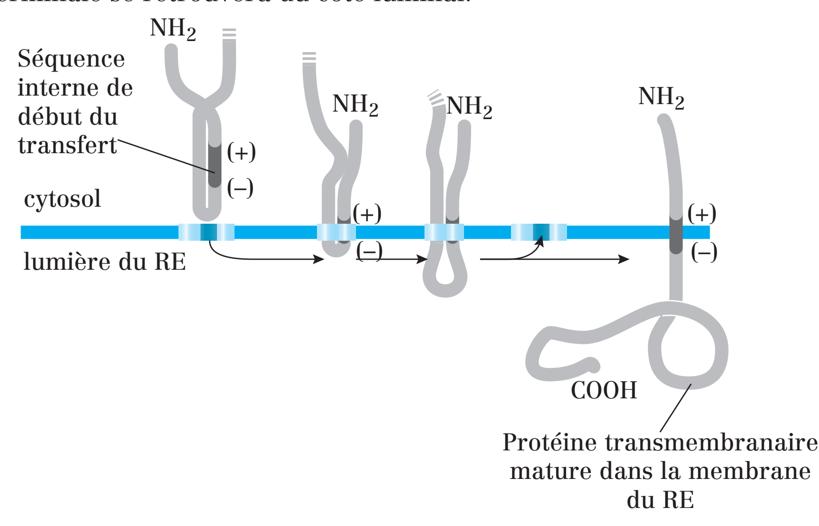


Fig. 32.5 : Translocation d'une protéine à un seul domaine transmembranaire : disposition selon la charge des acides aminés constitutifs

3) **S'il y a plus d'AA chargés + qui suivent le cœur hydrophobe** de la séquence de début de transfert qu'il y en a qui la précèdent, l'extrémité N-terminal se retrouvera du côté luminal.

b) Cas des protéines à plusieurs domaines transmembranaires

Dans les protéines à deux domaines transmembranaires, une séquence de signal interne sert de signal de début du transfert et initie la translocation. Celle-ci se poursuit jusqu'à ce qu'une séquence de signal de fin de transfert soit atteinte.
Dans les protéines à multiples domaines, une 2e séquence de signal de début du transfert réinitialise ensuite la translocation jusqu'à la séquence suivante de fin de transfert, etc.

Point cours

- Connaître la destinée des protéines synthétisées par les ribosomes libres et celles des protéines synthétisées par les ribosomes du RE.
- Connaître le mécanisme de translocation et les différents acteurs moléculaires impliqués.
- Savoir définir le peptide signal et connaître son rôle.
- Connaître la protéine SRP ainsi que ses rôles durant la translocation des protéines dans le RE.
- Savoir distinguer la translocation des protéines sécrétées et celle des protéines membranaires à un domaine transmembranaire. Savoir déduire leur disposition en fonction de la répartition des acides aminés chargés.

Maturation des protéines par le système endomembranaire

La synthèse de la séquence protéique uniquement ne suffit pas pour donner à celle-ci ses capacités fonctionnelles. De nombreuses modifications co- et post-traductionnelles sont nécessaires :

1) Repliement et liaison à des cofacteurs.
2) Modifications covalentes par glycosylation, phosphorylation…
3) Liaison à d'autres sous-unités protéiques.

La plupart de ces modifications sont réalisées par le système endomembranaire.

1. Glycosylation des protéines

La glycosylation est l'ensemble des réactions enzymatiques qui conduisent à l'accrochage de manière covalente de résidus glucidiques à des protéines. On distingue la **N-glycosylation** (accrochage de glucides sur l'azote porté par **l'Asn** (= acide aminé **Asparagine**) de la protéine cible) de la **O-glycosylation** (accrochage de glucides sur l'oxygène de la **Ser** (= Sérine) ou la **Thr** (= Thréonine) de la protéine cible).

a) N-glycosylation

Les glucides sont accrochés sur l'azote de **l'Asn.** L'Asn impliquée fait partie de deux **séquences consensus de N-glycosylation** : Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr (X est n'importe quel acide aminé sauf la proline).

Maturation des protéines par le système endomembranaire

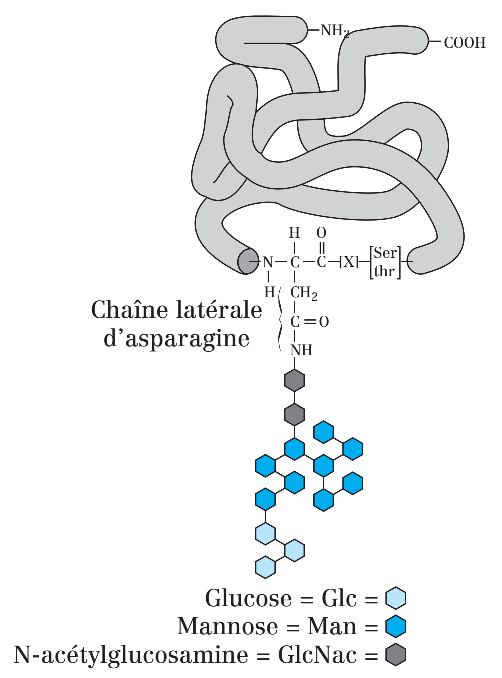


Fig. 33.1 : Précurseur oligosaccharidique (14 résidus ou motifs glucidiques) lié à l'asparagine par liaison N-osidique et ajouté à la plupart des protéines dans la membrane du RE rugueux

L'accrochage de ce motif glucidique à 14 résidus est **co-traductionnel** : *cf. Fig. 33.2*

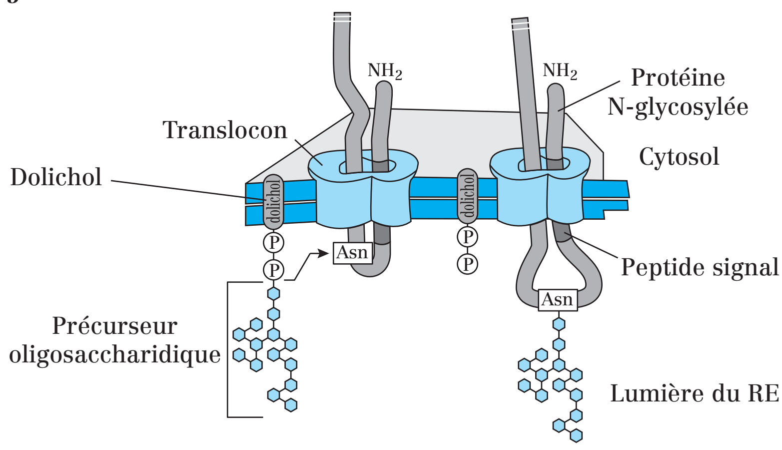


Fig. 33.2 : Ajout du motif glucidique (N-glycosylation) d'une protéine en cours de translocation dans le RE

La N-glycosylation fait intervenir deux types de métabolites synthétisés dans le cytosol :

1) **Un lipide** à chaîne longue : le **dolichol**.
2) **Des précurseurs des glucides** sous la forme de nucléotides couplés aux glucides : UDP-GlcNAc, GDP-mannose, UDP-glucose… On parle de **glucides activés.**

La N-glycosylation **commence dans le RE** (fixation du motif commun et début de l'élagage) et **se poursuit dans l'AG** (suite de l'élagage et addition de nouveaux oses).

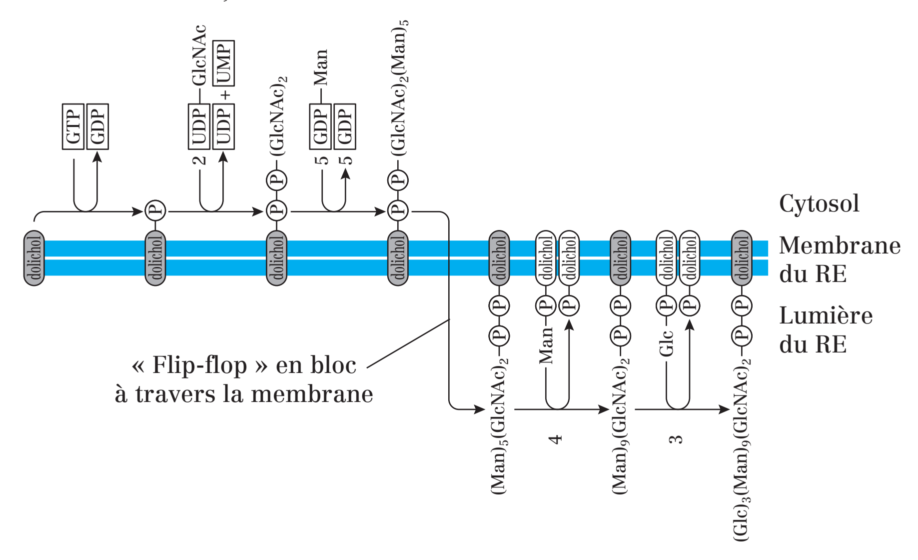


Fig. 33.3 : Étapes de la formation du motif à 14 glucides dans la membrane du RE.

Ce motif sera ensuite transféré sur la protéine en cours de translocation (*cf. Fig. 33.2*) : processus de N-glycosylation.

b) O-glycosylation

Les glucides sont accrochés un par un (de manière **séquentielle**) par une **O-glycosyl-transférase sur l'oxygène de la Ser ou de la Thr.**

Les glucides sont synthétisés dans le cytosol et apportés sous forme activée, liés à des nucléotides (ex : UDP-Gal, CMP-NANA).

L'accrochage des glucides se fait dans l'appareil de Golgi médian et trans et est donc **post-traductionnel.**

2. Repliement des protéines

a) Les acteurs protéiques du repliement

Dans le réticulum endoplasmique, plusieurs mécanismes actifs contribuent à donner aux protéines néosynthétisées leur conformation définitive.
Ces mécanismes nécessitent de l'ATP et du Ca^{2+} et font intervenir plusieurs protéines :

– La **PDI** (*Protein Disulfure Isomérase*) qui assure **l'établissement des ponts disulfures** au sein de la protéine dans la lumière du RE ;
– Les **protéines chaperonnes du RE** comme la **BiP** (*Binding Protein*), la **calréticuline** et la **calnexine** qui permettent à la protéine d'acquérir sa conformation définitive.

Remarque : Calnexine et calréticuline sont des lectines, c'est-à-dire des protéines qui se fixent sur des motifs glucidiques, en l'occurrence ceux de la protéine à replier.

b) Conséquences d'un mauvais repliement

Les protéines mal repliées au niveau du RE conduisent à l'activation de la transcription de gènes codant les protéines qui aident la cellule à faire face à l'abondance de protéines mal repliées dans le RE.
Le RE interdit l'exportation de protéines mal configurées ou mal glycosylées. Ces protéines s'accumulant dans le RE, peuvent repasser dans le cytosol *via* le **translocon** et être dégradées par le **protéasome** après **ubiquitinylation** et déglycosylation (par une N-Glycanase) : ***cf. Fig. 33.4.***

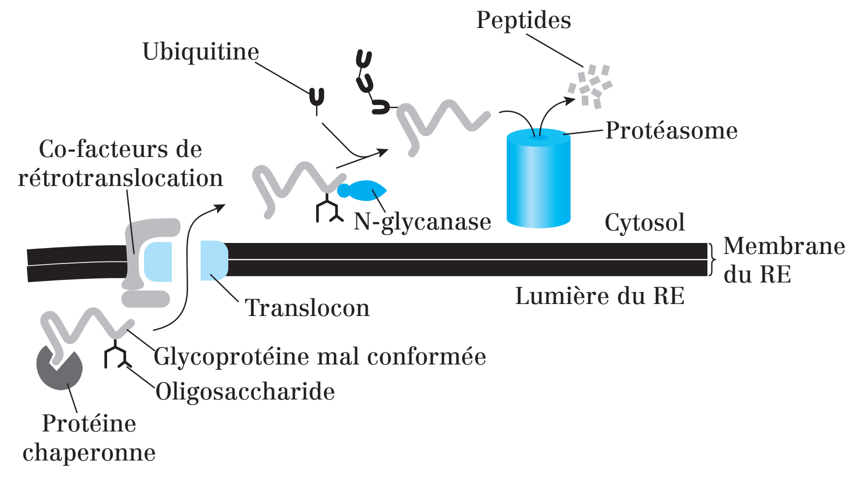


Fig. 33.4 : Devenir des protéines mal repliées et issues du RE

3. Autres modifications

a) Sulfatation

La sulfatation des glucides et de certains acides aminés (comme Tyr) a lieu dans le Golgi trans.

b) Protéolyse

L'AG comporte des **protéases** qui participent à la maturation du matériel sécrétoire ou membranaire destiné à l'exportation par exocytose.

Ex. : Coupure du peptide « clip » du CMH II avant son exportation vers la membrane plasmique.

Point cours

- Connaître les principales modifications co et post-traductionnelles des protéines.
- Savoir distinguer N et O-glycosylation.
- Connaître la composition du motif oligosaccharidique précurseur ainsi que les étapes de sa synthèse *via* le dolichol.
- Connaître les principales protéines du RE à l'origine du repliement des protéines néosynthétisées.
- Savoir décrire les conséquences d'un mauvais repliement pour pouvoir situer le rôle du RE.

Le transport vésiculaire

Le transport vésiculaire constitue un des exemples les plus remarquables de la dynamique cellulaire. Il montre à quel point les nombreux organites, ici du système endomembranaire en l'occurrence, interagissent et communiquent les uns avec les autres et avec l'extérieur de la cellule par les vésicules de transport. On distingue trois voies dans le transport vésiculaire :

– voie de biosynthèse-sécrétion ;
– voies de l'endocytose ;
– voies de retour.

1. Les étapes du transport vésiculaire

Le transport vésiculaire se déroule en **six étapes** :

1) **Tri moléculaire.**
2) **Bourgeonnement** des vésicules à partir du compartiment donneur.
3) **Fission** : détachement des vésicules possédant un revêtement cytosolique protéique (**coatomères** ou **clathrine**).
Les vésicules se « déshabillent » permettant ainsi l'interaction entre les protéines motrices du cytosquelette et les vésicules.
4) **Vectorisation** : transport des vésicules entre le compartiment donneur et le compartiment receveur.
5) **Ancrage** des vésicules.
6) **Fusion** des vésicules avec le compartiment accepteur (ou receveur).

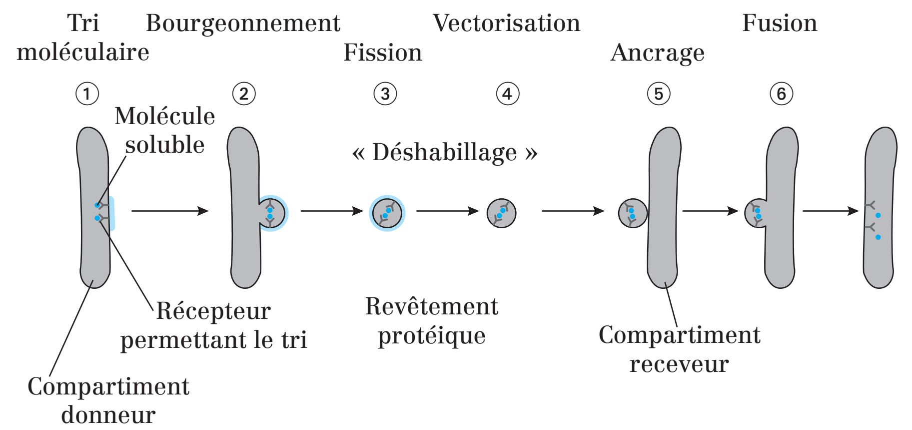


Fig. 34.1 : Les étapes du transport vésiculaire

a) Bourgeonnement, détachement des vésicules recouvertes et perte du revêtement

La formation de vésicules nécessite la mise en place d'un revêtement protéique, ou manteau, côté cytosolique. Il existe trois types de manteaux bien caractérisés recouvrant les vésicules.

Chaque type de revêtement sert à une étape différente du transport intracellulaire. **Schématiquement :**

- les vésicules ayant un manteau de **clathrine** enveloppent des bourgeonnements issus de l'AG et de la membrane plasmique ;
- les vésicules ayant un manteau de **COP** (***COating Protein***) **II** enveloppent des bourgeonnements issus du RE ;
- les vésicules ayant un manteau de **COP I** enveloppent des bourgeonnements issus de l'AG.

COPI (7 sous-unités) et **COPII** (4 sous-unités) sont également appelés **coatomères.**

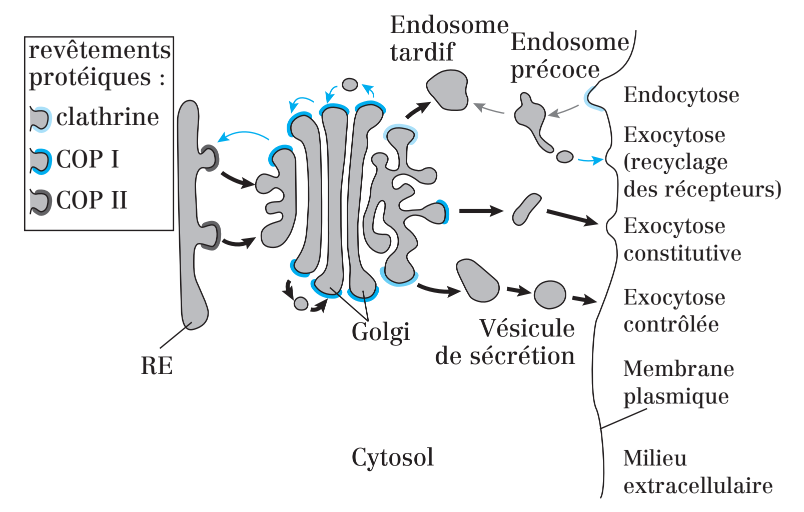


Fig. 34.2 : Utilisation des différents manteaux dans le transport vésiculaire

Flèches noires : voies de biosynthèse-sécrétion
Flèches grises : voies de l'endocytose
Flèches bleues : voies de retour vers la membrane plasmique (cas de récepteurs membranaires) et vers le RE.

Note : dans le cas du transport AG trans → membrane plasmique, COPI intervient dans l'exocytose constitutive, et clathrine dans l'exocytose contrôlée.

Exemple : Bourgeonnement utilisant les **manteaux de clathrine.**

Plusieurs protéines participent à la formation du revêtement :

• La **clathrine** = **6 chaînes protéiques** (3 lourdes et 3 légères) organisées en un squelette à 3 branches appelé **triskélion**. Les triskélions s'assemblent en un réseau convexe en panier constitué d'hexagones et de pentagones et forment des puits recouverts sur la face cytosolique de la membrane.

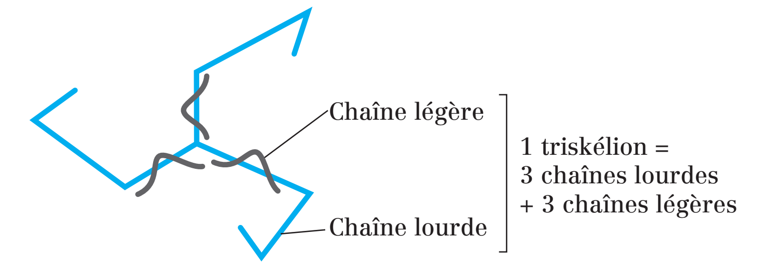


Fig. 34.3 : Représentation schématique d'un triskélion

• **L'adaptine** = complexe à multiples sous-unités. Elle est nécessaire pour unir le manteau de clathrine à la membrane et pour capter diverses protéines transmembranaires, y compris les récepteurs transmembranaires qui capturent les molécules de chargement solubles à l'intérieur des vésicules (= **récepteurs du chargement**). Il existe au moins **4 types d'adaptines**, chacune spécifique d'un groupe différent de récepteurs du chargement. **(*Fig. 34.4*)**

• **La dynamine** est une protéine G monomérique qui facilite la fusion des membranes au niveau du « col » de la vésicule en bourgeonnement. **(*Fig. 34.4*)**

Comme toute protéine G, elle possède une **activité GTPase.**

• **ARF** (*ADP Ribosylation factor*) est une **protéine G monomérique** qui participe à la formation des revêtements vésiculaires.

Remarque : Les facteurs de contrôle des protéines G monomériques comme GEF et GAP interviennent également dans ces mécanismes :

- **GEF** (*Guanine nucleotide exchange factor*) facilite l'échange du GDP par le GTP ;
- **GAP** (*GTPase activating protein*) stimule l'activité GTPasique des protéines G.

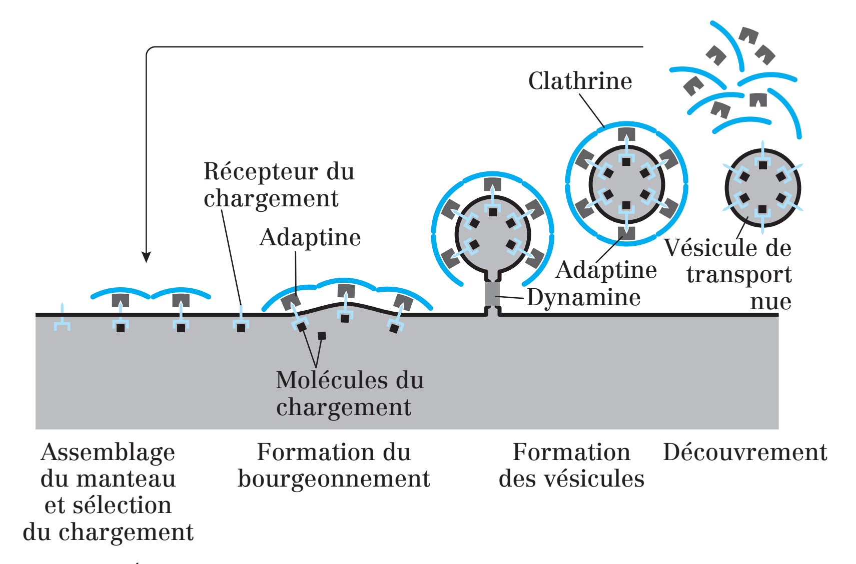


Fig. 34.4 : Étapes de l'assemblage et du désassemblage du manteau de clathrine

Clathrine, COP I et II se distinguent par l'intervention de protéines G d'assemblage différentes :

- **ARF** est associée aux revêtements de **COP I** et de **clathrine** ;
- **Sar1** est associée aux revêtements de **COP II** (***Fig. 34.5***).

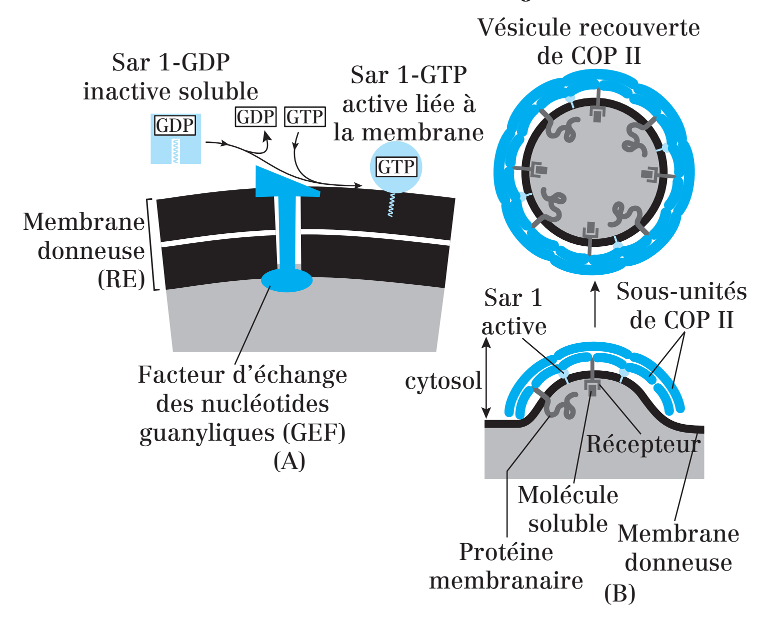


Fig. 34.5 : Formation de vésicules recouvertes de COP II

(A) Sar1-GDP inactive se fixe sur un **GEF** provoquant la libération du **GDP** par **Sar1** et la fixation d'un **GTP**. **Sar1** change alors de conformation ce qui permet l'insertion de la **queue hydrophobe** dans la membrane du RE.
(B) Sar1-GTP, alors actif, recrute les sous-unités de **COPII** sur la membrane ce qui provoque la formation d'un bourgeonnement.
ARF fonctionne selon le même principe sauf qu'il s'agit d'une chaîne **d'acides gras**, liée de manière covalente à **ARF**, qui permet l'insertion dans la membrane du RE.

Résumé sommaire des différentes étapes (pour COPI et Clathrine):
1) Recrutement des **adaptines** et de la **clathrine** par **ARF**.
2) Polymérisation et déformation du revêtement induisant le bourgeonnement de la vésicule.
3) Détachement de la vésicule recouverte grâce à l'hydrolyse du GTP par la **dynamine.**
4) Déshabillage de la vésicule sous l'action d'une ***Hsp 70*** qui consomme de l'ATP.

b) Transport des vésicules

Une fois déshabillée, la vésicule est transportée à travers le cytosol vers le compartiment receveur.
Le transport sur de longues distances fait intervenir les **microtubules** et les MAP (*Microtubules Associated Proteins*) motrices : **kinésine** et **dynéine**.
Les **microfilaments d'actine** du cortex et leurs protéines associées (gelsoline, myosines à queues courtes) prennent le relais à l'approche de la membrane plasmique **(*Cf. Chapitre 3 : Le cytosquelette*).**

c) Adressage/vectorisation des protéines vésiculaires : Exemples

Les protéines transportées dans les vésicules possèdent des signaux d'adressage qui leur sont nécessaires pour gagner leur destination finale.

Exemple 1 : **Les signaux d'adressage et de rétention dans le RE**
Les protéines chaperonnes résidentes du RE comme **BiP** ou **PDI** portent un signal d'adressage et de rétention dans le RE situé à l'extrémité C-terminale de leur partie protéique : Le **motif KDEL** (Lys-Asp-Glu-Leu).
Ces protéines sortent du RE et sont transportées vers l'AG pour y parfaire leur maturation.
Dans l'AG cis et médian, la séquence KDEL est reconnue par une famille de récepteurs membranaires qui se fixent aux protéines du RE une fois matures et les ramènent à ce compartiment.

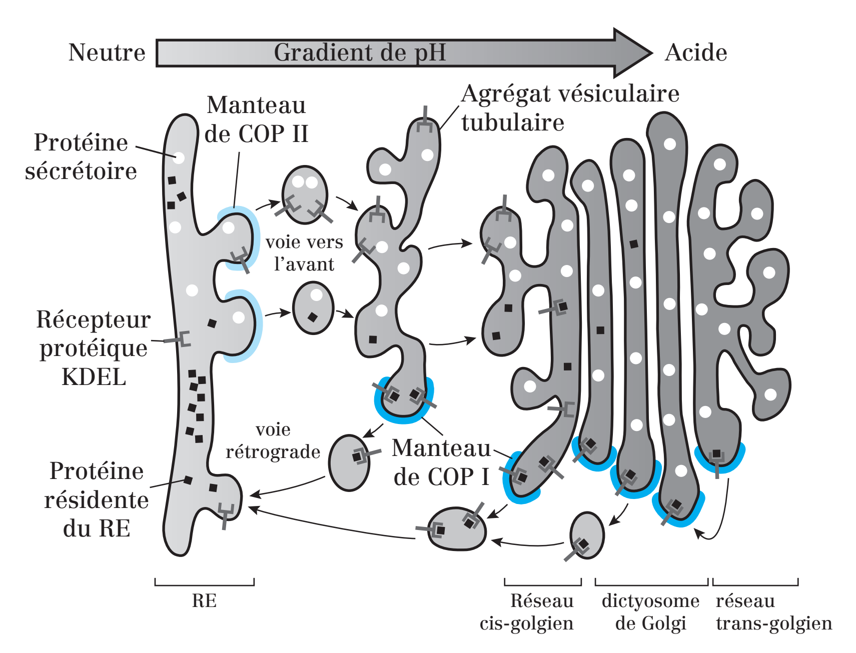


Fig. 34.6 : Rôle de la séquence KDEL dans la recapture des protéines résidentes du RE

Reconnaissance du motif KDEL des protéines résidentes du RE par les récepteurs KDEL. Le retour vers le RE est assuré par transport vésiculaire.
La recapture des protéines vers le RE a lieu à plusieurs niveaux de l'appareil de Golgi. Dans le RE (où pH neutre), les protéines se dissocient du récepteur KDEL qui est alors envoyé dans l'appareil de Golgi pour être réutilisé.

Exemple 2 : Les signaux d'adressage aux lysosomes

(1) Ajout du motif mannose-6-phosphate.

Les glycoprotéines enzymatiques solubles de la lumière lysosomale possèdent un **mannose-6-phosphate (M6P)** qui permet leur adressage aux lysosomes.
La biosynthèse de ces glycoprotéines enzymatiques (= enzymes… et donc des hydrolases dans le cas des lysosomes…) suit le schéma suivant :

1) biosynthèse de la chaîne protéique dans le RE : obtention d'un **précurseur lysosomial des hydrolases** ;
2) **N-glycosylation** et modification de l'arborisation sucrée dans le réticulum endoplasmique rugueux ;
3) transport vésiculaire à l'appareil de Golgi ;
4) modification de l'arborisation sucrée par une **GlcNAc phosphotransférase** dans l'appareil de Golgi avec rajout d'un M6P.

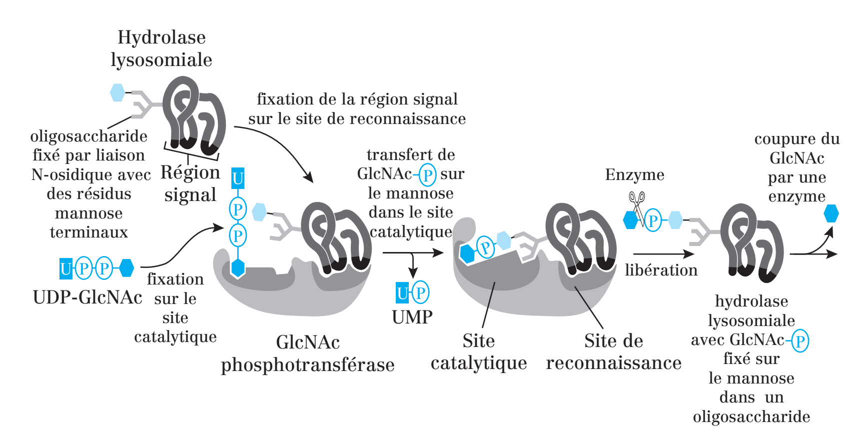


Fig. 34.7 : Prise en charge d'une hydrolase lysosomiale par la GlcNAc phosphotransférase

La **phosphotransférase GlcNAc**, une enzyme de l'appareil de Golgi, présente :
– **un site catalytique qui** fixe l'**oligosaccharide,** riche en **mannose,** et **l'UDP-GlcNAc** ;
– **un site de reconnaissance** qui fixe un motif signal présent uniquement à la surface des **hydrolases lysosomiales.**
Le **GlcNAc** est ensuite coupé par une deuxième enzyme, laissant le M6P exposé sur l'hydrolase (non représenté ici).

(2) Adressage de l'enzyme marquée au mannose-6-phosphate

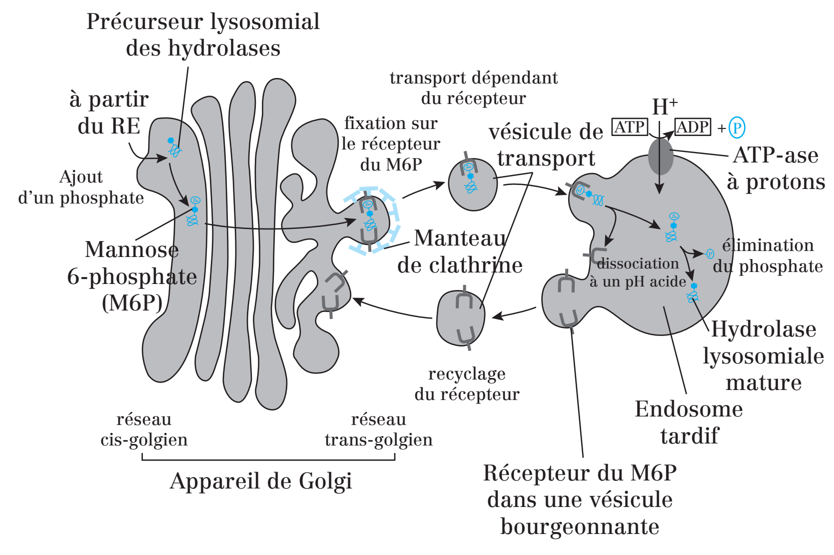


Fig. 34.8 : Voie de transport des hydrolases lysosomiales vers les lysosomes

Les enzymes porteuses du M6P sont fixées dans l'appareil de Golgi trans par **le récepteur du M6P.** Le **récepteur du M6P** adresse les enzymes vers le compartiment endosomal (transport dépendant du récepteur).
Dans les endosomes, les enzymes se détachent de leur récepteur sous l'effet du pH acide. L'enzyme devient mature après élimination du phosphate au niveau du mannose. Le récepteur du M6P est recyclé vers l'AG *via* des vésicules recouvertes de clathrine.

d) Fusion vésicule/compartiment receveur

Pour s'assurer que le transport membranaire s'effectue de façon ordonnée, les vésicules doivent être très sélectives pour reconnaître la membrane cible correcte avec laquelle elles doivent fusionner.
La spécificité de l'adressage est assurée par l'affichage, sur toutes les vésicules de transport, de **marqueurs de surface** qui les identifient selon leur origine et leur type de chargement.
Parallèlement, les membranes cibles affichent des **récepteurs complémentaires** qui reconnaissent spécifiquement ces marqueurs.
Cette étape de reconnaissance est contrôlée par deux classes principales de molécules : les **SNARE** et les **protéines G monomériques Rab**.

• Les SNARE (Soluble NSF Acceptor REceptor)

Les SNARE sont des **protéines transmembranaires** qui appartiennent à **20 groupes différents** chez les cellules animales.
Il en existe deux groupes complémentaires :
- Les **v-SNARE**, situées sur les vésicules (v pour *vesicle*) ;
- Les **t-SNARE**, situées sur les compartiments cibles (t pour *target*).

Chaque **v-SNARE** interagit spécifiquement avec une **t-SNARE** complémentaire pour former un **complexe trans-SNARE** qui bloque ensemble les membranes de la vésicule et du compartiment cible.

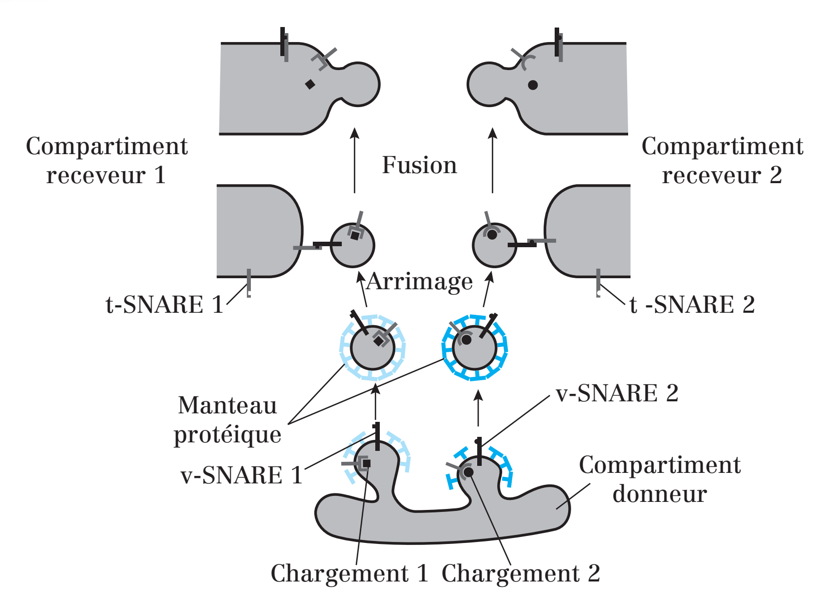


Fig. 34.9 : Rôle des SNARE dans l'adressage des vésicules

C'est donc la spécificité de l'interaction des SNARE qui détermine la spécificité de l'arrimage vésiculaire et de la fusion.
Une protéine capitale, la **NSF**, effectue des cycles entre les membranes et le cytosol et catalyse le processus de désassemblage entre v-SNARE et t-SNARE. **C'est une protéine chaperonne cytosolique à activité ATPasique.**

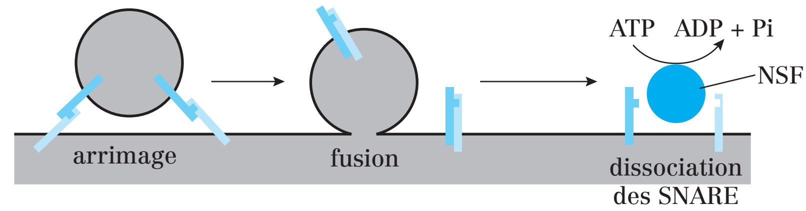


Fig. 34.10 : Dissociation des SNARE par la NSF après fusion vésicule/membrane

Après interaction v-SNARE/ t-SNARE et fusion membranaire, la NSF se fixe sur le complexe SNARE, *via* des protéines adaptatrices, et hydrolyse l'ATP pour détacher les SNARE.

- **La protéine G monomérique Rab**

Les **protéines Rab** contribuent fortement à la spécificité du transport vésiculaire. Ce sont des protéines G monomériques qui comptent plus de 30 membres connus.

Comme les SNARE, elles se distribuent spécifiquement sur la face cytosolique des membranes cellulaires.
Rab facilite et régule la vitesse de l'arrimage vésiculaire et la correspondance entre les v-SNARE et les t-SNARE.
Comme les protéines G qui contrôlent le recrutement des manteaux (ARF et Sar1), Rab effectue un cycle entre la membrane et le cytosol.

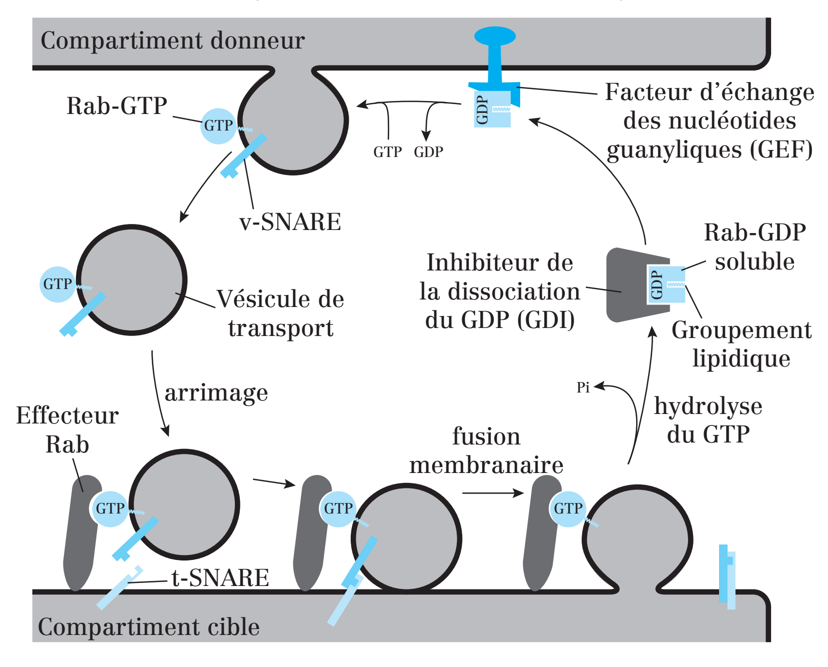


Fig. 34.11 : Implication des protéines Rab dans la facilitation de l'arrimage des vésicules de transport.

Point cours

- Connaître les étapes du transport vésiculaire et les acteurs moléculaires impliqués pour chacune des étapes.
- Connaître les exemples de l'adressage des protéines résidentes du RE ainsi que celle des lysosomes.

Formule concours Le système endomembranaire

1. **Parmi les organites suivants, lequel (lesquels) fait (font) partie du système endomembranaire ?**

A. Lysosomes
B. Péroxysomes
C. Endosomes
D. Réticulum endoplasmique
E. Appareil de Golgi

2. **Concernant le système endomembranaire :**

A. Toutes les cellules possèdent un système endomembranaire
B. Les organites du système endomembranaire communiquent entre eux, et avec la membrane plasmique, par l'intermédiaire de vésicules
C. Les membranes délimitant les organites du système endomembranaire représentent plus de 50 % des membranes cellulaires
D. On appelle « lumière » l'espace délimité par les membranes du système endomembranaire
E. La transport vésiculaire permet le transport de molécules luminales et membranaires d'un compartiment du système endomembranaire à l'autre

3. **Concernant le réticulum endoplasmique (RE) :**

A. Le RE est constitué d'un ensemble de saccules aplatis
B. La membrane du RE a rigoureusement la même composition que celle de la membrane plasmique
C. Le RE est en continuité avec l'enveloppe nucléaire
D. Le REL ne porte pas de ribosomes à sa surface ; il est notamment impliqué dans l'anabolisme des lipides (cholestérol et phospholipides) et participe au renouvellement des membranes
E. Les ribosomes portés par la face hyaloplasmique du REG permettent la traduction des protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire

4. **Concernant l'appareil de Golgi (AG) :**

A. L'AG d'une cellule animale est généralement composé d'un seul dictyosome
B. L'AG est un organite polarisé ; sa face cis est tournée vers la membrane plasmique et prolongée par un réseau de canalicules

C. Les protéines synthétisées dans le cytosol sont transloquées dans l'AG où elles sont modifiées puis triées en fonction de leur destination finale
D. Les vésicules assurant les échanges entre le RE et l'AG forment le réseau cis-golgien
E. Les vésicules bourgeonnant de la face trans de l'AG sont toutes destinées à la membrane plasmique

5. **Concernant les endosomes :**
A. Les molécules retrouvées dans les endosomes tardifs proviennent de vésicules ayant deux origines : le milieu extracellulaire (endocytose) et le milieu intracellulaire (AG)
B. Le pH des endosomes précoces est intermédiaire entre celui des endosomes tardifs et celui des lysosomes
C. Le matériel endocyté parcourt le chemin suivant : Endosome précoce-endosome tardif-corps multivésiculaires-lysosome
D. L'endosome précoce est l'organite où le ligand endocyté peut se séparer de son récepteur ; ce dernier est recyclé vers la membrane plasmique tandis que le ligand est dirigé vers le compartiment lysosomal où il sera dégradé
E. Les pompes à protons, indispensables à l'acidification des endosomes, proviennent de vésicules recouvertes de clathrine et bourgeonnant du RE

6. **Concernant les lysosomes :**
A. Les lysosomes sont des organites dont le pH luminal est très acide
B. La face cytosolique de la membrane des lysosomes est recouverte de glycoprotéines, appelées LAMP dont le rôle est la protéger contre l'action des hydrolases
C. Les hydrolases lysosomales fonctionnent uniquement lorsque le pH est alcalin
D. Les pompes à protons et les hydrolases lysosomales sont des protéines solubles arrivant aux lysosomes par transport vésiculaire
E. Les molécules digérées par les lysosomes sont toutes d'origine extracellulaire.

7. **Parmi les protéines suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) traduite(s) par les ribosomes du RE ?**
A. ADN polymérase mitochondriale
B. Hydrolase acide lysosomale
C. O-glycosyl transférase
D. ARN polymérase nucléaire
E. Récepteur nicotinique de l'acétylcholine

8. Concernant la translocation des protéines solubles à travers la membrane du RE :

A. Les protéines possèdent une séquence signal ; il s'agit d'une séquence d'une vingtaine d'acides aminés hydrophobes situés à l'extrémité C-terminal
B. La séquence signal est reconnue par la SRP, une ribonucléoprotéine à activité GTPasique composée de plusieurs petits ARN et d'une chaîne peptidique
C. La SRP se fixe sur le peptide signal et sur la petite sous-unité du ribosome, bloquant momentanément la traduction de la protéine
D. Le translocon est un récepteur spécifique de la SRP, situé sur la membrane du RE
E. Dès son entrée dans le RE, la protéine est prise en charge par la protéine chaperonne BiP

9. La N-glycosylation :

A. consiste en la fixation covalente de chaînes glycosylées sur un atome d'azote de l'asparagine
B. est un processus co-traductionnel
C. se déroule entièrement dans l'appareil de Golgi
D. nécessite l'intervention d'un lipide membranaire : le dolichol
E. débute par la fixation d'un motif polysaccharidique commun de 14 oses sur la protéine ; cette étape est réalisée par la N-glycosyl transférase

10. Parmi les protéines suivantes, laquelle (lesquelles) participe(nt) à la maturation des protéines dans l'AG ?

A. Calnexine et calréticuline
B. O-glycosyl transférase
C. BiP
D. PDI
E. N-glycosyl transférase

11. Concernant la maturation des protéines :

A. La sulfatation des tyrosines se déroule dans le compartiment trans de l'AG
B. La formation des ponts disulfures est catalysée par la PDI dans le RE
C. La O-glycosylation se déroule dans les compartiments médian et trans de l'AG
D. Les protéines mal repliées sont déglycosylées, ubiquitinylées et dégradées par le protéasome dans le RE
E. La maturation protéolytique des protéines sécrétées peut se dérouler dans l'AG

12. **Parmi les transports vésiculaires suivants, lequel (lesquels) implique(nt) un revêtement de COP I ?**

A. RE → AG cis
B. AG cis → RE
C. AG trans → AG médian
D. AG trans → endosome tardif
E. AG trans → membrane plasmique

13. **Concernant la clathrine :**

A. La clathrine est impliquée dans les phénomènes d'endocytose et d'exocytose
B. La clathrine est une protéine cytosolique composée de 6 chaînes peptidiques formant un triskélion
C. La formation des revêtements de clathrine nécessite l'intervention d'une protéine G monomérique : Sar 1
D. Le bourgeonnement des vésicules recouvertes de clathrine nécessite l'intervention d'une protéine G monomérique : la dynamine
E. Suite à leur bourgeonnement, les vésicules recouvertes de clathrine sont transportées le long des microtubules par l'intermédiaire de protéines motrices : les kinésines et les dynéines

14. **Concernant la re-capture des protéines solubles résidentes du RE :**

A. Ces protéines portent un signal d'adressage et de rétention au RE de nature glucidique : le motif KDEL
B. Les récepteurs reconnaissant le motif KDEL se distribuent dans les compartiments suivants : RE, agrégats vésiculaires tubulaires, AG cis et AG médian
C. Les récepteurs au KDEL ont une forte affinité pour ce motif dans l'AG et une faible affinité pour ce motif dans le RE
D. Les récepteurs au KDEL fixés à leur motif se déplacent dans des vésicules recouvertes de COP I
E. Les récepteurs au KDEL libres se déplacent dans des vésicules recouvertes de COP II

15. **Concernant l'adressage des hydrolases lysosomales :**

A. Les hydrolases acides sont N-glycosylées
B. Les hydrolases acides portent un signal d'adressage de nature glucidique : le mannose-6-P (M6P)
C. Les récepteurs au M6P ont une forte affinité pour leur ligand à pH acide
D. Les récepteurs au M6P fixés aux hydrolases acides se déplacent dans des vésicules recouvertes de clathrine
E. Suite à leur arrivée dans le lysosome, l'élimination du phosphate accroché au mannose permet la dissociation du complexe formé entre l'hydrolase acide et le récepteur du M6P

16. **Concernant les dernières étapes du transport vésiculaire :**

A. Il s'agit de l'arrimage spécifique et de la fusion de la vésicule avec le compartiment receveur
B. Ces étapes impliquent des récepteurs membranaires : les v-SNARE situées sur la vésicule et les t-SNARE situées sur le compartiment receveur
C. Ces étapes impliquent une protéine G monomérique : la protéine Rab
D. Rab-GDP est membranaire tandis que Ran-GTP est soluble.
E. La protéine NSF est une protéine chaperonne à activité ATPasique pouvant dissocier les complexes trans-SNARE suite à la fusion, permettant ainsi leur recyclage

Corrigés formule concours Le système endomembranaire

1. **Réponses : A C D et E.**
- **B** Les péroxysomes et les mitochondries ne sont **pas des organites du système endomembranaire**.

2. **Réponses : B C D et E.**
- **A** Les cellules procayotes n'ont pas de système endomembranaire.

3. **Réponses : C D et E.**
- **A** Cette définition correspond à **l'appareil de Golgi.**
- **B** La membrane du RE a une composition proche de celle de la membrane plasmique, **mais pas rigoureusement identique** (leur teneur en cholestérol est différente).

4. **Réponses : A et D.**
- **B** La **face trans** est tournée vers la membrane plasmique et prolongée par un réseau de canalicules appelé réseau trans golgien ou TGN
- **C** Les protéines modifiées puis triées dans l'AG arrivent, par transport vésiculaire, **du RE où elles ont été synthétisées.**
- **E** Les vésicules bourgeonnant de la face trans de l'AG peuvent **aussi être destinées aux lysosomes**.

5. **Réponses : A et D.**
- **B** Le pH des endosomes tardifs (6,5) est intermédiaire **entre celui des endosomes précoces (7,4) et celui des lysosomes (5).**
- **C** Le matériel endocyté parcourt le chemin suivant : **endosome précoce-corps multivésiculaires - endosome tardif - lysosome**
- **E** Les vésicules bourgeonnent **de l'AG.**

6. **Réponse : A.**
- **B** **La face luminale** (= interne) de la membrane est recouverte de LAMP.
- **C** Les hydrolases lysosomales fonctionnent uniquement lorsque le **pH est acide**.
- **D** Les pompes à protons ne sont pas des protéines solubles **mais membranaires**.
- **E** Les molécules digérées par les lysosomes peuvent **aussi être d'origine intracellulaire** (voies 3 et 4).

7. **Réponses : B C et E.**
A et **D** sont respectivement destinées à la mitochondrie et au noyau. Elles sont donc synthétisées au niveau des ribosomes libres (= cytosoliques).
B, C et **E** sont respectivement destinés au lysosome, à l'AG et à la membrane plasmique (le récepteur nicotinique est un complexe de protéines intrinsèques).

8. Réponse : E.
- **A** Le peptide signal est à l'extrémité **N-terminal** des protéines solubles.
- **B** La SRP est composé d'un **petit ARN et de plusieurs peptides**.
- **C** La SRP se fixe sur la grosse sous-unité du ribosome.
- **D** Le récepteur de la SRP et le translocon sont deux entités distinctes.

9. Réponses : A B D et E.
- **C** Elle **commence dans le RE** (fixation du motif commun et début de l'élagage) et **se poursuit dans l'AG** (suite de l'élagage et addition de nouveaux oses).

10. Réponse : B.
Les autres protéines citées interviennent **dans le RE.**

11. Réponses : A B C et E.
- **D** Les protéines mal repliées sortent du RE par le translocon puis sont déglycosylées, ubiquitinylées et dégradées par le protéasome **dans le cytosol.**

12. Réponses : B C et E.
- **A** Revêtement de **COP II.**
- **D** Revêtement de **clathrine.**
- **E** Ce type de transport peut impliquer deux revêtements différents : COP I dans le cas de l'exocytose constitutive ou clathrine dans le cas de l'exocytose contrôlée.

13. Réponses : A B et D.
- **C** ARF intervient dans la formation des revêtements de clathrine et de COP I, tandis que **Sar1 intervient dans la formation des revêtements de COP II.**
- **E** Les vésicules **doivent être déshabillées** avant de perdre leur revêtement.

14. Réponses : B C D et E.
- **A** Le motif **KDEL est protéique** car il est composé de 4 acides aminés.

15. Réponses : A B et D.
- **C** Les récepteurs au M6P **ont une faible affinité** pour leur ligand à pH acide, c'est pourquoi ils se détachent des hydrolases acides quand ils arrivent dans les lysosomes.
- **D** Il s'agit du trajet **AG trans → lysosome**
- **E** C'est la baisse du pH qui permet cette dissociation. L'élimination du phosphate accroché au mannose se déroule après et est nécessaire à l'activation des hydrolases.

16. Réponses : A B C et E.
- **D** **C'est le contraire** : Rab-GTP est membranaire tandis que Ran-GDP est soluble.

37 Généralités sur les mitochondries
38 Structure des mitochondries
39 La respiration cellulaire
40 Cycle de vie des mitochondries
41 Les péroxysomes
42 Formule concours Mitochondries et péroxysomes
43 Corrigé formule concours



5. Mitochondries et péroxysomes

Généralités sur les mitochondries

1. Généralités

Les mitochondries sont des organites présents chez tous les eucaryotes (champignons, animaux et végétaux), mais pas chez les procaryotes. Ce sont des **organites clos** ne faisant **pas partie du système endomembranaire**.
L'ensemble des mitochondries d'une cellule forme le **chondriome**. Le chondriome est dynamique car les mitochondries peuvent :

– se déplacer (associées aux éléments du cytosquelette, notamment les microtubules),
– se déformer,
– se diviser par scissiparité,
– fusionner entre elles.

La cellule peut donc réguler le nombre de ses mitochondries en fonction de son activité métabolique.
Un hépatocyte contient entre 1 000 et 2 000 mitochondries (qui occupent 20 % du volume cellulaire).
Dans le cytoplasme, elles sont associées aux réserves énergétiques (glycogènes et triglycérides) et localisées à proximité des lieux de consommation d'ATP (ex : dans les spermatozoïdes, elles sont solidement enroulées autour du flagelle).

2. Fonctions des mitochondries

Les mitochondries :
1) Produisent la majeure partie de l'énergie nécessaire à la cellule en synthétisant de **l'ATP** (Adénosine TriPhosphate).
Ce processus **aérobie** porte le nom de **phosphorylation oxydative**.
Ce sont les seuls organites participant à la **respiration cellulaire**.
2) Participent au déclenchement et à la régulation de la **mort cellulaire programmée** : **l'apoptose**.
3) Participent à **certaines voies métaboliques** en coopérant avec d'autres compartiments cellulaires (cytosol, REL, AG, enveloppe nucléaire, péroxysomes) :

– synthèse de cholestérol, des hormones stéroïdes, de certains phospholipides membranaires, et de la partie phospholipidique des lipoprotéines ;
– contrôle de la concentration cytosolique en Ca^{2+} ;
– production et catabolisme d'ions superoxyde O_2^-, toxiques pour les cellules.

3. La théorie endosymbiotique

Les mitochondries ont probablement évolué à partir de procaryotes (bactéries pourpres) qui ont été internalisés par des cellules eucaryotes primitives et ont développé une relation symbiotique avec elles : c'est la **théorie endosymbiotique.**

Ceci explique pourquoi les mitochondries contiennent leur propre ADN et synthétisent certaines de leurs protéines. Cependant, elles sont depuis **devenues dépendantes de la cellule hôte**, dont l'ADN nucléaire code pour une majeure partie de leurs protéines. Inversement, les **cellules hôtes sont devenues dépendantes des mitochondries** qui leur fournissent une grande partie de l'ATP.

Point cours

- Savoir définir et localiser les mitochondries.
- Connaître la notion de chondriome.
- Connaître les fonctions des mitochondries.
- Connaître la théorie endosymbiotique.

Structure des mitochondries

1. Morphologie

Les mitochondries sont généralement ellipsoïdales (diamètre compris entre 0,5 et 1 µm), mais peuvent aussi être sphériques, ou filamenteuses.
Elles sont limitées par deux membranes concentriques : la **membrane interne et la membrane externe**, séparées par **l'espace intermembranaire.** Ces deux membranes délimitent une cavité interne : la **matrice**.

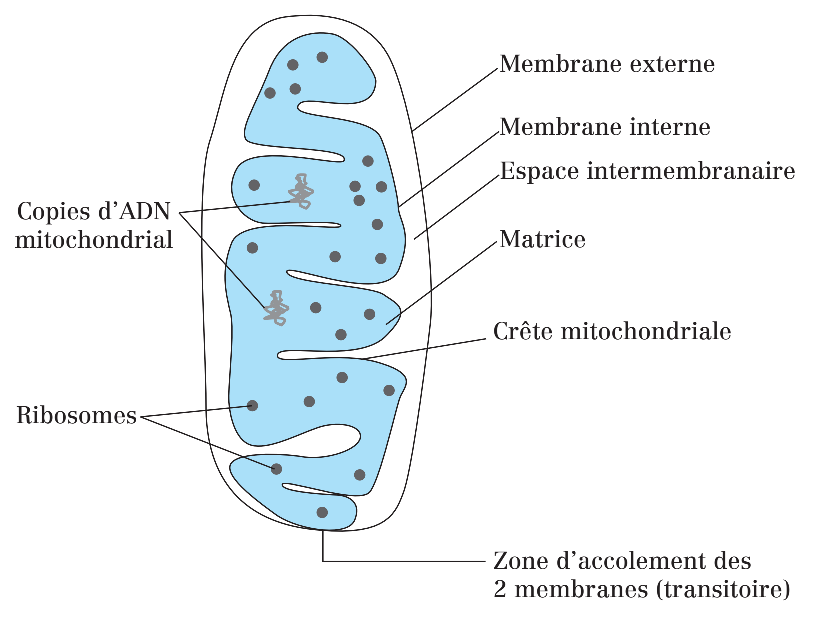


Fig. 38.1 : Ultrastructure d'une mitochondrie

2. La membrane externe

Elle est **perméable** et sa composition est proche de celle de la membrane plasmique (50 % lipides, 50 % protéines).
Elle est riche en **porines,** perméases formant des canaux responsables de la perméabilité passive aux ions et aux petites protéines (< 5 kDa).

3. L'espace intermembranaire

Sa **composition est très proche de celle du cytosol**. Cet espace contient :
- des molécules provenant du cytosol et traversant la membrane externe grâce aux porines ;

- des protons (H^+) provenant de la matrice et traversant la membrane interne grâce à certains complexes de la chaîne respiratoire ;
- des protéines impliquées dans l'apoptose (procaspases et cytochrome c).

4. La membrane interne

Elle est **imperméable** et très riche en protéines (80 % protéines, 20 % lipides).

Elle forme des replis : **les crêtes mitochondriales**. Ces crêtes mitochondriales :

- augmentent la surface de la membrane interne (facteur 3 entre la surface de la membrane interne et celle de la membrane externe) ;
- ont des morphologies variables selon l'activité et le type cellulaire ;
- sont en nombre variable en fonction de la demande en ATP.

La membrane interne comporte une classe de phospholipides « doubles » particuliers : les **cardiolipines**. Les cardiolipines représentent 20 % des lipides de la membrane interne et sont **responsables de l'imperméabilité** de la membrane interne aux ions (notamment aux protons).

Parmi les protéines de la membrane interne on trouve :

- des **perméases**, qui servent aux échanges entre l'espace intermembranaire et la matrice,
  - des **symports** (ex : pyruvate/H^+),
  - des **antiports** (ex : ATP/ADP) ;
- les **complexes de la chaîne respiratoire**, qui sont des transporteurs d'électrons et de protons ;
- les **ATP synthases** responsables de la synthèse d'ATP.

5. La matrice

La matrice est très riche en **enzymes** car de nombreux processus métaboliques s'y déroulent :

- **La β-oxydation des acides gras (= hélice de Lynen)**. C'est une chaîne de réactions qui dégradent les acides gras et aboutit à la formation d'acétylCoA et de co-enzymes réduits : $FADH_2$ et $NADH_2$ (= NADH,H^+).
- **La décarboxylation du pyruvate**. Elle aboutit à la formation de CO_2, d'acétylCoA et de $NADH_2$. Le pyruvate est issu de **la glycolyse**, qui a lieu dans le cytosol.
- **Le cycle de Krebs (= cycle de l'acide citrique)**. C'est une chaîne de réactions qui dégrade de l'acétylCoA et aboutit à la formation de CO_2, GTP, $FADH_2$ et $NADH_2$.

La matrice contient aussi des **acides nucléiques** (ADN et ARN). L'ADN mitochondrial est **bicaténaire, circulaire** et de **petite taille** (chez l'Homme, sa taille est d'environ 16 500 paires de bases). Il n'est pas associé à des histones. En général, il y en a plusieurs copies par mitochondrie (5 à 10).
L'ADN mitochondrial code un **nombre restreint de gènes** et sa transcription permet la synthèse de **13 ARNm** (ARN messagers)**, 22 ARNt** (ARN de transfert) et **2 ARNr** (ARN ribosomaux) de 12S et 16S.
Les mitochondries sont donc le siège de la **réplication** et de la **transcription** de leur ADN mais aussi de la **traduction** car la matrice contient des ribosomes. Cependant, le **code génétique est différent** de celui qui régit la traduction de l'ARN codé par le génome nucléaire.

Remarque :
La machinerie de synthèse protéique des mitochondries ressemble à celle des bactéries. Pour preuve, leurs ribosomes sont sensibles aux antibiotiques antibactériens et la synthèse protéique commence par la **N-formyl méthionine**.

Point cours

- Savoir décrire une mitochondrie sur le plan morphologique.
- Connaître les caractéristiques structurales et fonctionnelles des membranes et des compartiments d'une mitochondrie.
- Savoir en dégager le lien structure/fonction.
- Connaître les processus métaboliques se déroulant dans une mitochondrie.
- Connaître les particularités du génome mitochondrial.

La respiration cellulaire

La principale fonction des mitochondries est la production d'ATP obtenue par la **phosphorylation oxydative** grâce au fonctionnement de **la chaîne respiratoire** de la membrane interne.

Rappels :
- Oxydation = perte d'électrons (ou de $H = H^+ + e^-$).
- Réduction = gain d'électrons (ou de $H = H^+ + e^-$).
- Un réducteur est un composé qui fournit des électrons (et des ions H^+).
- Un oxydant est un composé qui capte des électrons (et des ions H^+).

1. La chaîne respiratoire

Les mitochondries peuvent utiliser le **pyruvate** et les **acides gras** comme combustibles : le pyruvate est généralement issu de la dégradation cytoplasmique du glucose (glycolyse), tandis que les acides gras proviennent généralement de la dégradation des glycérides.
Ces deux molécules de carburant sont converties par des enzymes matricielles en un métabolite intermédiaire primordial : **l'acétyl CoA** (par décarboxylation du pyruvate d'une part et β-oxydation des acides gras d'autre part).
Le groupement acétyl de l'acétyl CoA est ensuite oxydé par le **cycle de Krebs** qui produit du CO_2 (déchet) et des électrons riches en énergie pris en charge par des molécules de transport : $FADH_2$ et $NADH_2$, qui sont des coenzymes.
Ces **coenzymes à l'état réduit ($FADH_2$ et $NADH_2$) vont céder leurs électrons aux complexes de la chaîne respiratoire**, située dans la membrane interne.

La chaîne respiratoire est constituée de **quatre complexes membranaires de transporteurs d'électrons** ordonnés séquentiellement (les complexes I, II, III et IV) et reliés par **deux transporteurs d'électrons mobiles** (ubiquinone et cytochrome c) :
- L'**ubiquinone** (aussi appelée **coenzyme Q**) est une petite molécule lipophile localisée dans la membrane interne.
- Le **cytochrome c** est une hémoprotéine de petite taille située dans l'espace intermembranaire (protéine périphérique de la membrane interne).

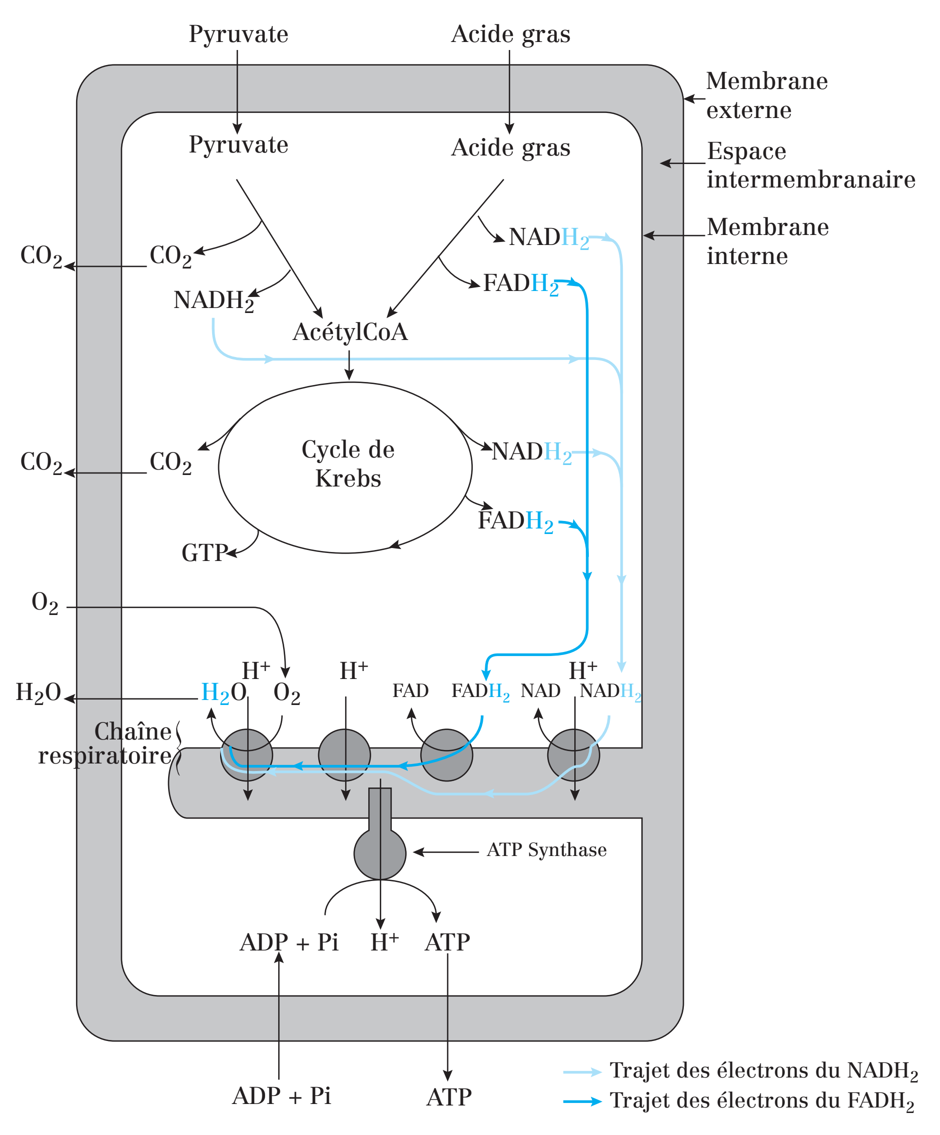


Fig. 39.1 : Résumé des événements et acteurs conduisant à la production d'énergie dans une mitochondrie.

Concernant les complexes :

Le complexe I (NADH déshydrogénase) :

- oxyde $NADH_2$,
- réduit l'ubiquinone en ubiquinol,

– est une pompe à protons qui permet le passage de protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire.

Le complexe II (succinate déshydrogénase) :

– oxyde $FADH_2$,
– réduit l'ubiquinone en ubiquinol,
– n'est pas une pompe à protons.

Le complexe III (cytochrome c réductase ou cytochrome b-c_1)

– oxyde l'ubiquinol en ubiquinone,
– réduit le **cytochrome c**,
– est aussi une pompe à protons qui permet le passage de protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire.

Le complexe IV (cytochrome c oxydase)

– oxyde le cytochrome c,
– réduit l'accepteur final de la chaîne respiratoire (O_2) en H_2O,
– est aussi une pompe à protons qui permet le passage de protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire.

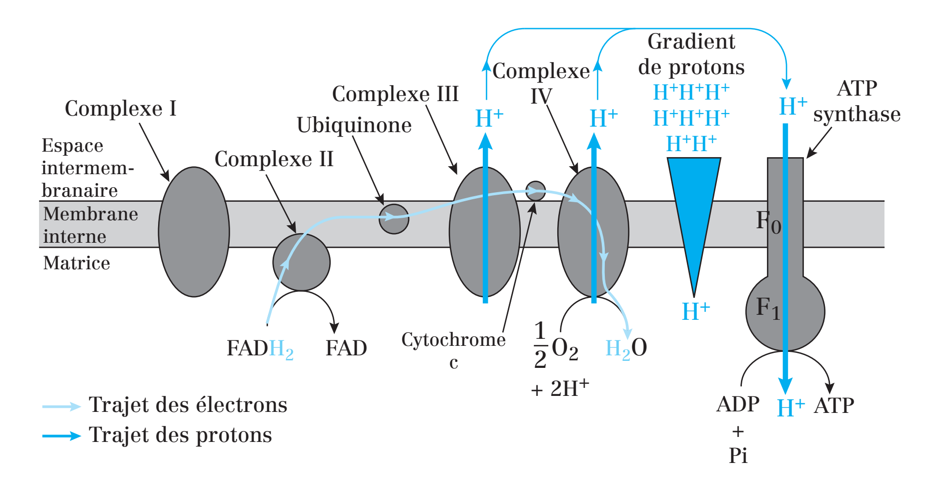


Fig. 39.2 (A) : Transport des électrons du $FADH_2$ par les complexes de la chaîne respiratoire, établissement du gradient électrochimique de protons à travers la membrane interne et synthèse d'ATP par l'ATP synthase

Fig. 39.2 (B) : Transport des électrons du $NADH_2$ par les complexes de la chaîne respiratoire, établissement du gradient électrochimique de protons à travers la membrane interne et synthèse d'ATP par l'ATP synthase.

2. La génération d'un gradient électrochimique

Les complexes I, III et IV ont deux propriétés importantes :

– ils sont **transmembranaires** ;
– ils assurent un **transport de protons (H^+)** d'une face à l'autre de la membrane interne.

En transportant les électrons, ces complexes prélèvent des protons dans la matrice et les expulsent dans l'espace intermembranaire. Ce flux de protons engendre :

– un **gradient de pH (ΔpH)** à travers la membrane mitochondriale interne : le pH de l'espace intermembranaire est plus faible que celui de la matrice car les protons sont moins concentrés dans cette dernière ;
– un **gradient de voltage (ΔV)** à travers la membrane interne : sa face matricielle est négative (–) et sa face intermembranaire est positive (+).

Le ΔpH et le ΔV forment ensemble un **gradient électrochimique de protons**. Ce gradient est une **forme de stockage d'énergie** qui peut être recueillie pour effectuer un travail utile lorsque les ions refluent librement au travers de la membrane interne selon leur gradient électrochimique.

3. Exploitation du gradient électrochimique

a) Production d'ATP par l'ATP-synthase

Le gradient électrochimique de protons permet la synthèse d'ATP par **l'ATP-synthase** au cours d'un processus appelé **phosphorylation oxydative**.

L'ATP-synthase est une enzyme de la membrane interne créant une voie hydrophile au travers de cette dernière et permettant le retour des protons dans la matrice selon leur gradient électrochimique.

Ce flux de protons est utilisé pour actionner la réaction énergétiquement défavorable qui synthétise de l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique (ADP + Pi $\rightarrow$ ATP).

L'ATP-synthase, aussi appelée **F_0F_1 ATPase**, est une protéine à multiples sous-unités et composée d'une tête matricielle (F_1 ATPase) et d'un transporteur transmembranaire (F_0).

Lors de la phosphorylation oxydative, on considère que l'oxydation de :

- $FADH_2$ par la chaîne respiratoire permet la synthèse de 1,5 (ou 2) ATP grâce à l'ATP synthase,
- $NADH_2$ par la chaîne respiratoire permet la synthèse de 2,5 (ou 3) ATP grâce à l'ATP synthase.

b) Transport actif de métabolites à travers la membrane interne

Certains métabolites, comme le **pyruvate** ou le **phosphate inorganique**, sont co-transportés à travers la membrane avec des protons lorsque ces derniers retournent dans la matrice selon leur gradient électrochimique. Il s'agit de **transports actifs secondaires** à travers des **perméases**.

La différence de voltage à travers la membrane interne actionne le **système d'antiport ATP/ADP (ATP translocase)** qui permet d'expulser l'ATP (porteur de 4 charges négatives) de la matrice et de la réapprovisionner en ADP (porteur de 3 charges négatives).

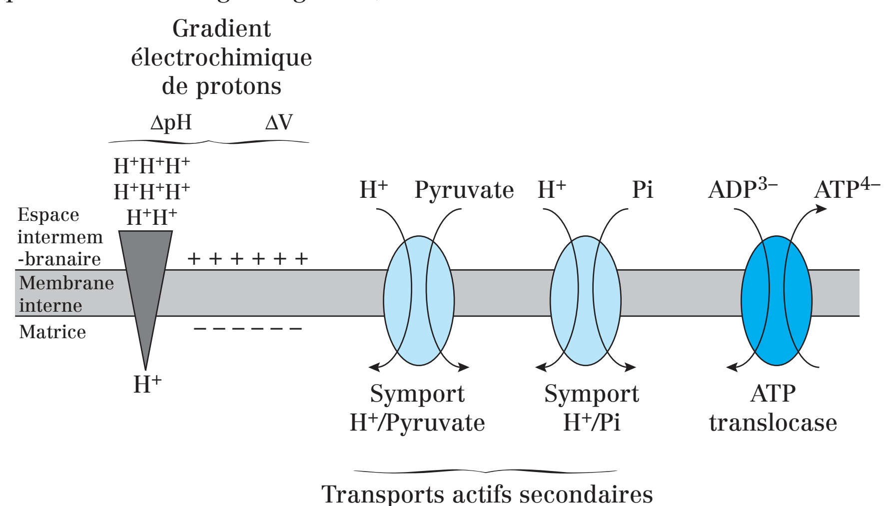


Fig. 39.3 : Exemples de transport actif nécessitant le gradient électrochimique de H^+ à travers la membrane mitochondriale interne.

4. Les poisons mitochondriaux

Les composés suivants diminuent la consommation d'O_2 par les mitochondries et inhibent le cycle de Krebs :

- la **roténone** et **l'amytal** inhibent le complexe I ;
- l'**antimycine A** inhibe le complexe III ;
- le **cyanure**, l'**azide** et le **monoxyde d'azote** (NO) inhibent le complexe IV ;
- l'**oligomycine** inhibe l'ATP synthase ;
- l'**atractyloside** inhibe l'ATP translocase.

Les **agents découplants** comme le **2,4-dinitrophénol** (DNP) et l'**arséniate** sont appelés ainsi car ils découplent le transport des électrons de la synthèse d'ATP. Ils provoquent une accélération de la chaîne respiratoire et du cycle de Krebs et une augmentation de la consommation d'O_2 sans synthèse d'ATP. Les agents découplants agissent comme des transporteurs de protons et fournissent une voie pour le flux de protons à travers la membrane interne qui court-circuite l'ATP-synthase.

Point cours

- Connaître l'origine des substrats de la chaîne respiratoire.
- Savoir les notions de coenzymes réduits, l'intérêt énergétique et le bilan en ATP de chacun à l'issue de la phosphorylation oxydative.
- Connaître les complexes et transporteurs de la chaîne respiratoire ainsi que leurs fonctions.
- Connaître la structure de l'ATP synthase et la réaction qu'elle catalyse.
- Savoir décrire le fonctionnement de la chaîne respiratoire : du transfert d'électrons à la synthèse d'ATP en passant par la création du gradient électrochimique de H^+.
- Savoir en dégager l'importance de l'O_2 à l'échelle de l'organisme.
- Connaître les transports actifs de la membrane interne mitochondriale.
- Connaître les effets des poisons mitochondriaux.

Cycle de vie des mitochondries

1. Division et fusion des mitochondries

Les mitochondries peuvent se diviser ou fusionner indépendamment des divisions de la cellule hôte.

Ces mécanismes font intervenir des protéines G monomériques :

- les **dynamines** pour la **division** ;
- les **mitofusines** pour la **fusion**.

La cellule hôte peut également moduler le nombre de ses mitochondries. Ainsi, lors d'une augmentation de la demande en énergie, la quantité de mitochondries par cellule augmente.

Ex. : Dans les cellules musculaires, l'exercice provoque l'augmentation du nombre de mitochondries, la réplication de l'ADN mitochondrial, la synthèse *de novo* des complexes de la chaîne respiratoire et des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras.

2. Origine des protéines mitochondriales

Les protéines mitochondriales ont une **origine mixte** : une petite partie d'entre elles sont codées par le **génome mitochondrial** tandis que la plupart sont codées par le **génome nucléaire**.

a) Protéines codées par le génome mitochondrial

Le génome mitochondrial a une taille trop petite pour assurer la synthèse de toutes les protéines de la mitochondrie.

Dans les mitochondries humaines, le **génome produit 13 ARNm** traduits en **13 polypeptides** dont la plupart sont des **sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire** (NADH déshydrogénase, cytochrome oxydase, cytochrome b) ou de **l'ATP synthase.**

Ces protéines représentent seulement **10 à 15 %** des protéines totales de la mitochondrie.

b) Protéines codées par le génome nucléaire

Les autres protéines mitochondriales (environ 500) sont synthétisées sous forme de **précurseurs** au niveau des ribosomes libres dans le cytosol, puis transloquées dans la mitochondrie par un mécanisme **post-traductionnel**.

Parmi ces protéines, on trouve par exemple :
- l'ARN polymérase mitochondriale ;
- l'ADN polymérase mitochondriale ;
- des facteurs de régulation de la transcription.

La réplication, la réparation et la transcription mitochondriales sont donc dépendantes du génome nucléaire.

c) Translocation des protéines codées par le génome nucléaire

Les protéines précurseurs mitochondriales possèdent une **séquence d'adressage à la mitochondrie**, située à leur **extrémité N-terminale** et nécessaire à leur importation.

Ces séquences d'adressage ont des caractéristiques communes : elles se replient en **hélice alpha** et contiennent des acides aminés chargés positivement, regroupés sur l'une des faces latérales de l'hélice, et des acides aminés hydrophobes, regroupés sur l'autre face.

1) Suite à sa synthèse dans le cytosol, la protéine précurseur reste dépliée (conformation spatiale non définitive) car elle est prise en charge par des **protéines chaperonnes cytosoliques** de la famille des **Hsp70** et des **protéines co-chaperonnes** pendant le transport vers la mitochondrie.

2) La séquence d'adressage est reconnue par un récepteur protéique de la membrane externe, qui déclenche la translocation de la protéine à travers le **complexe protéique TOM** (*Translocase of outer membrane*) de la membrane externe.

3) La translocation se poursuit à travers un deuxième complexe de la membrane interne : **TIM (***Translocase of inner membrane)* composé de TIM 22 et TIM 23.

4) La protéine est transloquée sous forme déroulée grâce à l'action d'une **Hsp70 cytosolique** et d'une **Hsp70 mitochondriale.**

5) Une fois dans la matrice, la protéine subit une maturation en 2 étapes :
- clivage de la séquence d'adressage par une **peptidase de la superfamille AAA** ;
- prise de conformation finale grâce aux **Hsp60 et Hsp10 mitochondriales**.

Cours

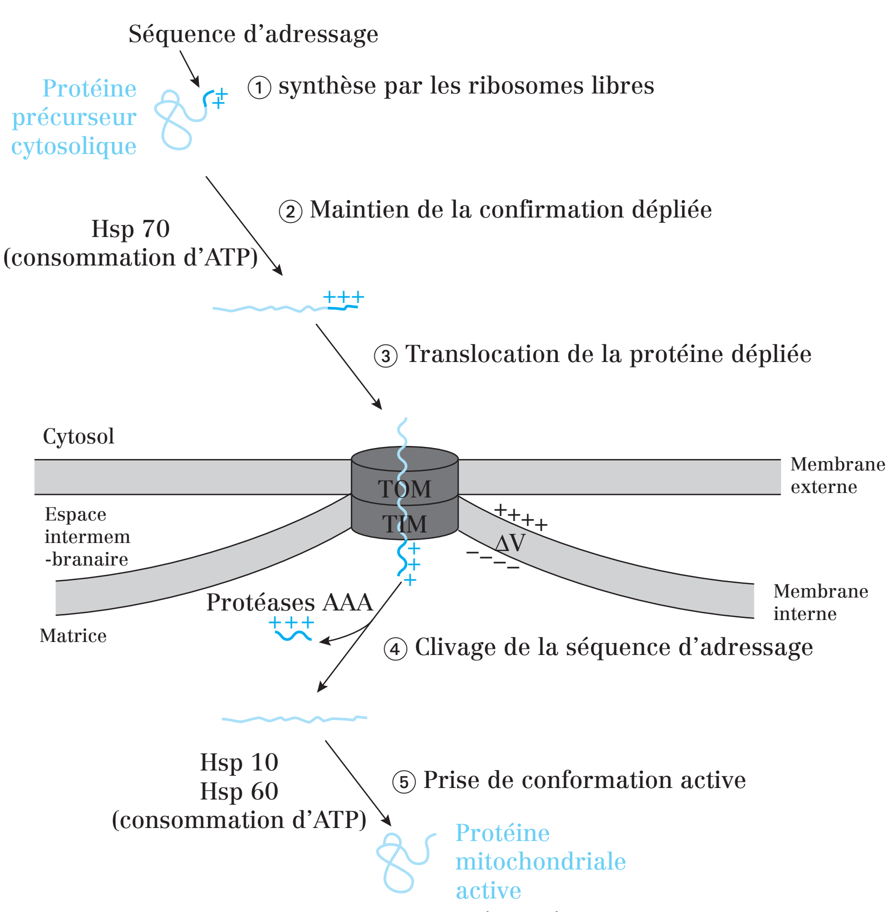


Fig. 40.1 : Translocation d'une protéine précurseur cytosolique dans la matrice mitochondriale et nécessitant le complexe TOM-TIM

Remarques :

– La translocation dans les mitochondries est rendue possible par l'hydrolyse de l'ATP et par le gradient électrochimique de protons au travers de la membrane interne. L'ATP est hydrolysé par les protéines chaperonnes Hsp cytosoliques et matricielles.

– Le gradient électrochimique de protons, établi grâce au fonctionnement de la chaîne respiratoire facilite l'entrée des protéines dans la matrice car leur séquence d'adressage (chargée positivement) est attirée par la face matricielle de la membrane interne (chargée négativement).

– On retrouve également le **complexe OXA** qui aide les protéines importées dans la matrice par l'intermédiaire des complexes TOM et TIM à s'insérer dans la membrane interne.

d) Renouvellement des protéines mitochondriales

Le taux de renouvellement des protéines mitochondriales et de 10 à 15 % par jour. Les peptidases de la famille AAA, responsables du clivage de la séquence d'adressage aux mitochondries, dégradent aussi les protéines mitochondriales en fin de vie.

3. Origine des phospholipides membranaires mitochondriaux

Les phospholipides membranaires des mitochondries, comme les **phosphatidylcholines** et les **phosphatidylsérines,** sont synthétisés sur le feuillet cytosolique du REL à partir de précurseurs cytosoliques.
Des transporteurs cytosoliques les arrachent à ce feuillet puis les conduisent à la membrane externe des mitochondries. Les mitochondries peuvent ensuite convertir ces lipides importés en **phosphatidyléthanolamines** (par décarboxylation des phosphatidylsérines) ou en **cardiolipines**.

4. Destruction des mitochondries

La durée de vie d'une mitochondrie est limitée (ex : environ 10 jours dans les hépatocytes). Les mitochondries sont détruites par **autophagie,** dans le compartiment lysosomal.

Point cours

- Connaître l'origine des protéines mitochondriales.
- Connaître le nombre et la proportion de protéines issues du génome mitochondrial. Savoir où sont localisées ces protéines dans la mitochondrie.
- Connaître le nombre (approximatif) de protéines mitochondriales issues du génome nucléaire. En connaître des exemples.
- Connaître les modalités du transfert des protéines cytosoliques vers la matrice mitochondriale à l'aide des complexes TOM, TIM et des protéines chaperonnes.
- Connaître l'origine des phospholipides de la mitochondrie.

Les péroxysomes

Le **péroxysome** est un organite cellulaire entouré par une membrane simple et ne contenant pas de matériel génétique. Les péroxysomes sont chargés de la détoxification de la cellule.

1. Caractéristiques des péroxysomes

- **Organites sphériques de 0,1 à 0,5 µm** (dans ce cas on parle de micropéroxysomes ou *microbodies*) jusqu'à **1 µm** de diamètre chez les animaux. Ils peuvent atteindre 1,7 µm chez les plantes.
- **Présents dans toutes les cellules eucaryotes** (sauf dans les réticulocytes et les hématies) ;
- Toutes les protéines qui les constituent sont codées par des gènes nucléaires et proviennent du cytosol.
- Possèdent le plus souvent un **noyau cristallin protéique** (urate-oxydase).
- Contiennent des **enzymes oxydantes** : D-amino-acide-oxydase, urate-oxydase, et catalase…

Comme la mitochondrie, les péroxysomes sont des sites essentiels pour l'utilisation du dioxygène. Ils utilisent de l'O_2 et du H_2O_2 lors de réactions d'oxydations.

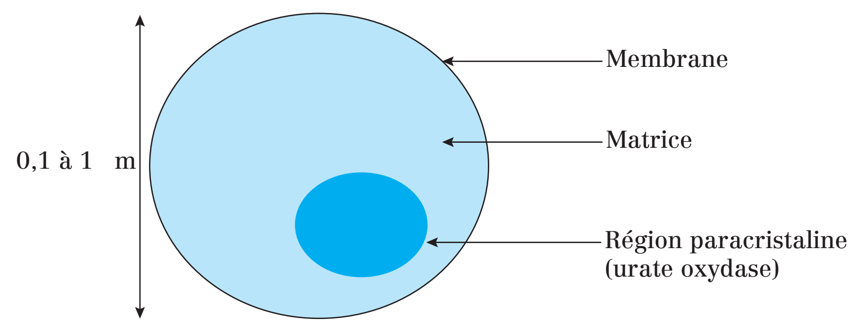


Fig. 41.1 : Péroxysome dans une cellule hépatique, examinée en microscopie électronique.

2. Fonctions enzymatiques des péroxysomes

a) Les enzymes oxydases

Ces enzymes (D-amino-acide-oxydase, urate-oxydase) détoxifient des molécules organiques R, potentiellement toxiques pour la cellule, en leur enlevant des atomes d'hydrogène libres (réaction d'oxydation) : $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$

b) La catalase

La catalase utilise le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 engendré par d'autres enzymes pour oxyder une variété d'autres substrats toxiques R′ (phénols, acide méthanoïque, alcool) : on parle de réaction de peroxydation : $H_2O_2 + R'H_2 \rightarrow R' + 2\ H_2O$.

Remarques :

– Ce type de réaction est très important dans le foie et les cellules rénales, où les péroxysomes détoxifient certaines toxines passant dans le sang.
– H_2O_2 en quantité trop abondante est nocif pour la cellule. Ainsi, en cas d'excès d'H_2O_2, la catalase le transforme directement en eau : $2H_2O_2 \rightarrow 2\ H_2O + O_2$.

c) Bêta-oxydation des acides gras à longue chaîne carbonée

Le mécanisme est similaire à celui de la mitochondrie. Les péroxysomes ont même l'exclusivité de cette voie chez les levures et les plantes.
Néanmoins, le bilan énergétique est réduit à la production d'acétyl CoA car les électrons des coenzymes réduits ($NADH_2$ et $FADH_2$) aboutissent à la formation de peroxyde d'hydrogène, détoxifié sur place par la catalase.

d) Autres fonctions

- Synthèse des acides [illegible]iaires, du cholestérol.
- Catabolisme des purines (xanthine-oxydase).
- Chez les végétaux chlorophylliens, les péroxysomes interviennent lors de la photorespiration.
- Dans les cellules de graines en cours de germination, les péroxysomes sont associés aux corpuscules lipidiques à partir desquels ils permettent la formation de glucides nécessaires à la croissance de la plantule. Dans ce cas, le péroxysome prend le nom de *glyoxysome*.



3. Origine des péroxysomes

Les péroxysomes ont deux origines :
– soit ils résultent d'un phénomène de scis[illegible] des péroxysomes parentaux ;
– soit ils se forment à partir du RE.

Toutes les protéines nécessaires aux péroxysomes sont synthétisées dans le cytosol. Les protéines des membranes et de la lumière sont prélevées après traduction dans le cytosol.
Les lipides nécessaires à la fabrication de nouvelles membranes péroxysomiales sont également importés du cytosol.

Point cours

– Connaître les caractéristiques et la localisation des péroxysomes.
– Connaître les fonctions des péroxysomes au travers de leur matériel enzymatique.

Formule concours Mitochondries et péroxysomes

1. Concernant les mitochondries :
- **A.** Dans un type cellulaire donné, le nombre de mitochondries est fixe
- **B.** Toutes les cellules, qu'elles soient eucaryotes ou procaryotes, possèdent des mitochondries
- **C.** Les mitochondries entrent dans la composition du système endomembranaire
- **D.** Les mitochondries se divisent par scissiparité
- **E.** Les interactions qui s'établissent entre les mitochondries et les protéines filamenteuses du cytosquelette leur permettent de se déplacer dans le cytoplasme

2. Concernant la structure des mitochondries :
- **A.** Les mitochondries sont des organites de forme ovalaire, délimités par une double membrane
- **B.** La membrane interne forme des crêtes plongeant dans la matrice
- **C.** La surface de la membrane mitochondriale interne est plus élevée que celle de la surface externe
- **D.** La taille des mitochondries rappelle celle des cellules procaryotes
- **E.** La membrane interne est comprise entre l'espace intermembranaire et le cytoplasme

3. Parmi les composants suivants, lequel (lesquels) entre (entrent) dans la composition de la membrane mitochondriale interne ?
- **A.** ATP synthase
- **B.** Porines
- **C.** Cardiolipines
- **D.** Complexes de la chaîne respiratoire
- **E.** ATP translocase

4. Parmi les événements suivants, lequel (lesquels) se déroule(nt) dans la matrice mitochondriale ?
- **A.** Cycle de Krebs
- **B.** Glycolyse
- **C.** Décarboxylation du pyruvate
- **D.** Synthèse des ARNt mitochondriaux
- **E.** Bêta oxydation des acides gras

5. L'ADN mitochondrial :

A. code l'intégralité des protéines mitochondriales
B. est condensé grâce à son association avec des histones
C. est une molécule circulaire et bicaténaire
D. est d'origine maternelle chez l'Homme
E. est de petite taille chez l'Homme : 16 500 paire de bases

6. Concernant la chaîne respiratoire :

A. Les complexes de la chaîne respiratoire sont des transporteurs mobiles d'électrons
B. La chaîne respiratoire est composée de six complexes enchâssés dans la membrane interne
C. Tous les complexes de la chaîne respiratoire ont la capacité d'assurer le transport de protons au travers de la membrane dans laquelle ils sont enchâssés
D. Le fonctionnement de la chaîne respiratoire permet l'oxydation du $NADH_2$ généré par le cycle de Krebs et la bêta oxydation des acides gras
E. Le fonctionnement de la chaîne respiratoire permet de générer un gradient électrochimique de protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale externe

7. Lors du fonctionnement de la chaîne respiratoire :

A. Les électrons cédés par $FADH_2$ transitent par les complexes I, II, III et IV
B. Le dioxygène est réduit par le complexe IV
C. Le pH de l'espace intermembranaire diminue
D. La face matricielle de la membrane mitochondriale interne devient plus électronégative
E. Le complexe III est réduit par le cytochrome c

8. Le gradient électrochimique de protons généré par le fonctionnement de la chaîne respiratoire :

A. s'établit de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne
B. permet la phosphorylation d'ADP par l'ATP synthase
C. permet l'entrée de pyruvate et de phosphate inorganique (Pi) dans la matrice grâce à des systèmes d'antiport
D. permet l'entrée de protéines mitochondriales synthétisées dans le cytosol
E. permet le fonctionnement de l'ATP translocase dont l'utilité est de renouveler le stock d'ADP matriciel

9. Le 2,4 dinitrophénol (DNP) :

A. inhibe l'ATP synthase
B. inhibe la synthèse d'ATP
C. provoque une diminution de la consommation de dioxygène de la mitochondrie
D. a le même effet que l'arséniate
E. découple le transport des électrons de la synthèse d'ATP

10. Parmi les composés suivants, lequel (lesquels) inhibe(nt) spécifiquement la cytochrome c oxydase ?

A. Atractyloside
B. Amytal
C. Cyanure
D. Antimycine A
E. Oligomycine

11. À quelle(s) étape(s) de la chaîne respiratoire se constitue le gradient électrochimique de protons ?

A. Cytochrome c oxydase
B. ATP synthase
C. Succinate déshydrogénase
D. Cytochrome c oxydase
E. NADH déshydrogénase

12. Les protéines mitochondriales codées par l'ADN nucléaire :

A. constituent la majorité des protéines isolées à partir des mitochondries
B. sont toutes matricielles
C. sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique granuleux
D. possèdent une séquence d'adressage située l'extrémité C-terminale
E. subissent une translocation post-traductionnelle

13. Concernant la translocation des protéines mitochondriales :

A. Le complexe OXA est inséré dans la membrane externe et reconnaît spécifiquement la séquence d'adressage des protéines mitochondriales
B. Les complexes TIM 22 et TIM 23 sont insérés dans la membrane interne
C. Le complexe TOM peut faciliter l'insertion des protéines mitochondriales dans la membrane externe
D. Des protéines chaperonnes cytosoliques de la famille des Hsp maintiennent les protéines mitochondriales dépliées pour faciliter leur translocation
E. Des protéines chaperonnes matricielles de la famille des Hsp clivent la séquence d'adressage des protéines mitochondriales

14. La translocation des protéines dans la matrice mitochondriale :

A. est co-traductionnelle, comme l'est la translocation des protéines dans le réticulum endoplasmique
B. implique la protéine G monomérique Ran et consomme du GTP
C. implique les protéines chaperonnes de la famille Hsp et consomme de l'ATP
D. est rendue possible par l'établissement d'un gradient électrochimique de protons grâce à la chaîne respiratoire
E. nécessite la présence, à leur extrémité N-terminale, d'une séquence d'adressage contenant des acides aminés chargés négativement et attirés par la face matricielle électropositive de la membrane interne

Corrigés formule concours
Mitochondries et péroxysomes

1. **Réponses : D et E**
- **A** Le nombre de mitochondries **varie** en fonction des besoins de la cellule en ATP.
- **B** Les cellules procaryotes **ne possèdent pas** de mitochondries.
- **C** Les mitochondries (et les péroxysomes) **ne font pas partie** du système endomembranaire.

2. **Réponses : A B C et D**
- **E** La membrane interne est comprise entre l'espace intermembranaire **et la matrice.**

3. **Réponses : A C D et E**
- **B** Les porines forment des canaux dans la membrane externe et permettent le passage d'ions et de molécules dont la taille est inférieure à 5 000 Da.

4. **Réponses : A C D et E**
- **B** La glycolyse **a lieu dans le cytosol** et dégrade le glucose pour former du pyruvate.

5. **Réponses : C D et E**
- **A** L'ADN mitochondrial **code 10 à 15 %** de protéines mitochondriales. Les autres sont codées par l'ADN nucléaire.
- **B** L'ADN mitochondrial n'est **pas associé à des histones.**

6. **Réponse : D**
- **A** Les transporteurs mobiles d'électrons sont **l'ubiquinone et le cytochrome c.**
- **B** La chaîne respiratoire est composée de **4 complexes.**
- **C** **Seuls les complexes I, III et IV** ont la capacité d'assurer le transport de protons au travers de la membrane interne.
- **E** Le gradient électrochimique de protons est généré **de part et d'autre de la membrane interne** : les protons sont plus concentrés dans l'espace intermembranaire que dans la matrice.

7. **Réponses : B C et D**
- **A** Les électrons cédés par $FADH_2$ transitent par les complexes **II, III et IV**
- **E** Le complexe III **est oxydé** par le cytochrome c car il lui cède ses électrons.

8. **Réponses : A B D et E**
- **C** L'entrée du pyruvate ou du Pi se fait grâce à des systèmes de **transports actifs secondaires (symport H^+/pyruvate et symport H^+/Pi).**

9. **Réponses : B D et E**

A Le DNP est un agent découplant qui agit comme un transporteur de protons à travers la membrane interne, leur permet de retourner dans la matrice **et court-circuite l'ATP synthase**. Par contre, l'oligomycine inhibe l'ATP synthase.

C Le DNP provoque une augmentation de la consommation de dioxygène.

10. **Réponse : C**

A L'atractyloside inhibe **l'ATP translocase.**

B L'amytal inhibe la **NADH déshydrogénase.**

D L'antimycine A inhibe la **cytochrome c réductase.**

E L'oligomycine inhibe **l'ATP synthase.**

11. **Réponses : A D et E**

12. **Réponses : A et E**

B Elles peuvent aussi être destinées à la membrane externe, la membrane interne ou l'espace intermembranaire.

C Elles sont synthétisées dans le cytosol, au niveau des ribosomes libres.

D Elles possèdent une séquence d'adressage à l'extrémité N-terminale.

13. **Réponses : B C et D**

A Cette affirmation se réfère au complexe TOM. Le complexe OXA est localisé **dans la membrane interne.**

E Cette affirmation **se réfère aux protéases** de la famille superfamille AAA. Les protéines chaperonnes matricielles de la famille des Hsp peuvent soit maintenir les protéines mitochondriales dépliées pour faciliter leur translocation (Hsp 70), soit replier les protéines mitochondriales pour qu'elles deviennent fonctionnelles (Hsp 10 et 60).

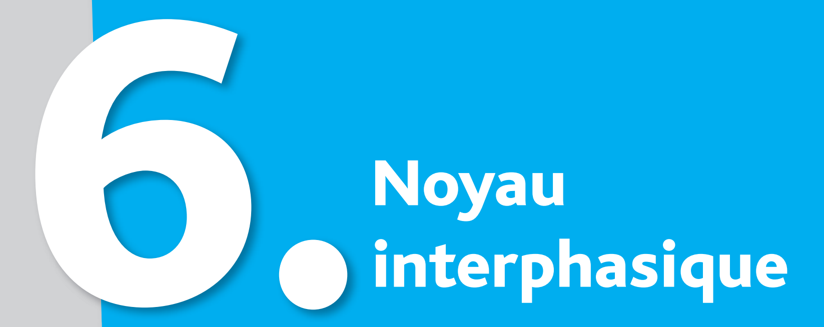
14. **Réponses : C et D**

A Contrairement au cas du réticulum endoplasmique, elle est **post-traductionnelle.**

B Ran est impliquée dans les **échanges nucléo-cytoplasmiques.**

E La séquence d'adressage contient des acides aminés **chargés positivement** qui sont attirés par la face matricielle électronégative de la membrane interne. Cette électronégativité est due au gradient électrochimique de protons.

44 Présentation du noyau
45 Le noyau, lieu de l'expression génétique
46 La chromatine
47 Nucléosome et compaction de l'ADN
48 Le chromosome métaphasique
49 Structure des pores nucléaires
50 Les échanges nucléo-cytoplasmiques
51 Le nucléole
52 Formule concours Noyau interphasique
53 Corrigé formule concours



6. Noyau interphasique

Présentation du noyau

Le noyau forme un compartiment volumineux (3 à 10 % du diamètre soit 20 à 25 % du volume cellulaire total selon les cellules), présent dans toutes les cellules eucaryotes sauf les hématies.
Il peut être présent en un seul ou plusieurs exemplaires par cellule (cas des cellules musculaires striées squelettiques qui sont **polynucléées**).

Le noyau est le compartiment délimité par **l'enveloppe nucléaire** qui sépare le **nucléoplasme** du **cytoplasme**.

1. Le nucléoplasme

Le nucléoplasme renferme :

- L'information génétique compactée sous forme de **chromatine** (chaque chromosome y occupe une place définie).
- La **matrice nucléaire** ou **nucléosquelette** qui comprend la **lamina nucléaire** : couche protéique de 0,2 µm d'épaisseur située au contact de la membrane nucléaire interne. Les lamines font partie de la famille des filaments intermédiaires.
- Un ou plusieurs **nucléoles**.

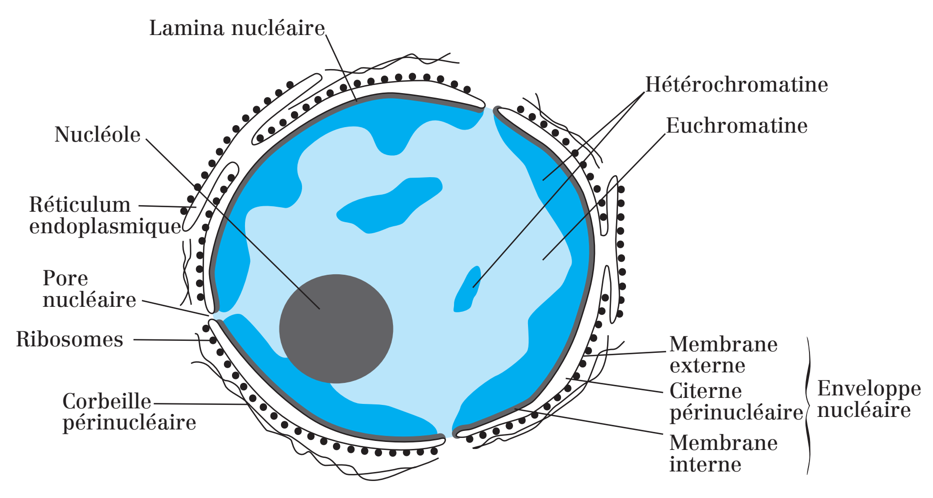


Fig. 44.1 : Schéma d'un noyau cellulaire eucaryote

2. L'enveloppe nucléaire

L'enveloppe nucléaire délimite le **nucléoplasme**, qui renferme l'information génétique compactée sous forme de **chromatine**, et la **matrice nucléaire** ou **nucléosquelette**.

L'enveloppe nucléaire est composée d'une double membrane (**une membrane externe** et **une membrane interne)** dont les deux faces sont en contact avec des **filaments intermédiaires** :

– La membrane externe est associée à des **ribosomes** et est en continuité avec les membranes du réticulum endoplasmique. Elle est en contact avec la **corbeille périnucléaire.**
– La membrane interne est associée à une formation intranucléaire superficielle d'aspect fibreux : **la lamina nucléaire** (composée de **lamines** qui sont des filaments intermédiaires). Elle possède également des récepteurs pour les histones et les autres protéines associées à l'ADN.

L'enveloppe nucléaire est aussi un site de stockage du Ca^{2+}.

L'enveloppe nucléaire est interrompue au niveau de plusieurs **pores nucléaires (*cf.* fiche 49)**, qui sont des sites privilégiés pour les **échanges nucléo-cytoplasmiques** (***cf.* fiche 50**).

Point cours

– Savoir les éléments composants le noyau.
– Connaître la composition du nucléoplasme.
– Savoir distinguer membrane nucléaire interne de membrane nucléaire externe d'un point de vue structural.
– Connaître l'intérêt des pores nucléaires.

Le noyau, lieu de l'expression génétique

Le noyau étant le lieu de stockage du matériel génétique porté par l'ADN, il constitue donc le point de départ de l'expression génétique. On estime entre 20 000 et 25 000 le nombre de gènes chez l'être humain.

1. L'expression génétique conduit à la synthèse d'ARN (acide ribonucléique)

L'expression d'un gène est une suite de synthèses chimiques et de réactions aboutissant à la synthèse d'un ARN à partir d'une séquence d'ADN appelée **gène**. On rappelle que ADN et ARN sont des **acides nucléiques**.

Ce processus de synthèse, nommé **transcription**, a lieu dans le noyau et conduit à la formation de différents types d'ARN dont les principaux sont :

- **Les ARN messagers (ARNm),** environ 2 % des ARN cellulaires. L'ARN messager porte le message génétique conduisant à la synthèse d'une protéine au cours d'un processus se déroulant dans le cytoplasme : la **traduction**.
- **Les ARN de transfert (ARNt)**, environ 18 % des ARN cellulaires. Ils transfèrent les acides aminés sur la protéine en cours de synthèse pendant la traduction.
- **Les ARN ribosomaux (ARNr),** environ 82 % des ARN. Ils entrent dans la composition des ribosomes.
- Il existe d'autres ARN (< 1% des ARN) intervenant dans d'autres processus :
  - **Intranucléaires :** les **petits ARN nucléaires (snRNA** = *small nuclear RNA*) interviennent dans l'**excision-épissage** des pré-ARNm. Les **petits ARN nucléolaires (snoRNA** = *small nucleolar RNA*) interviennent dans la maturation des ARNr.
  - **Cytosoliques :** l'**ARN 7S** entre dans la composition de la particule ribonucléique **SRP** qui intervient dans la translocation des protéines dans le RE (*cf.* fiche 32). Les **ARN interférant (ARNi)** et les **microARN (ARNmi)** interviennent dans la **régulation de l'expression génétique.**

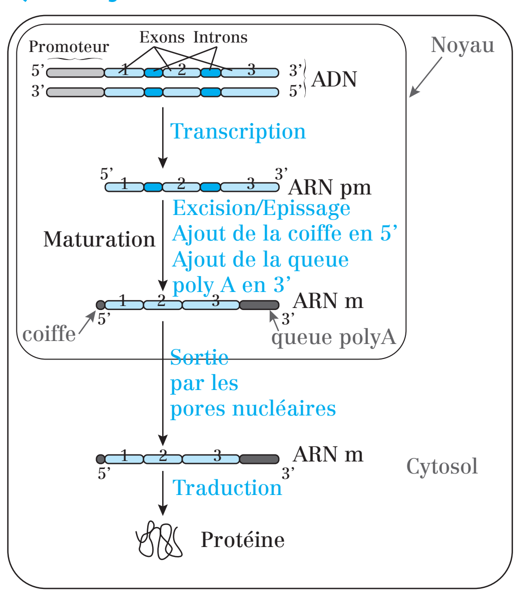
2. Expression des gènes protéiques

Dans le cas d'un gène protéique (séquence d'ADN conduisant à la synthèse d'un ARNm), l'expression génétique se fait en 2 étapes : transcription puis traduction.

Dans les cellules eucaryotes qui sont compartimentées, les deux étapes se déroulent dans des compartiments différents :
1) La transcription se déroule dans le noyau et donne naissance à un **ARN pré-messager** (ARNpm) qui subit des modifications (regroupées sous le terme de **maturation**) pour devenir un ARNm mature. Cet ARNm emprunte ensuite les **pores nucléaires** pour passer du noyau au cytosol ;
2) La traduction de l'ARNm en protéine a lieu dans le cytosol et est en partie réalisée par les ribosomes aidés des ARNt.

Dans les cellules procaryotes où il n'y a pas de noyau, l'ARNm est traduit immédiatement en protéine, sans maturation.

a) Eucaryotes



b) Procaryotes

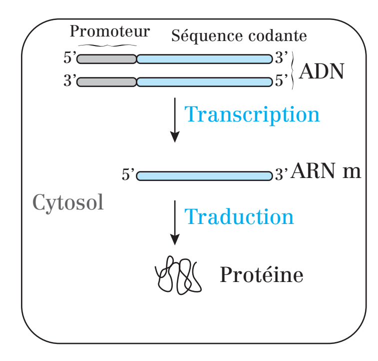


Fig. 45.1 : Résumé des étapes conduisant des gènes aux protéines chez les eucaryotes (a) et procaryotes (b)

Point cours

- Connaître la notion d'expression d'un gène.
- Connaître le principe de la transcription ainsi que sa localisation.
- Connaître les différents types d'ARN et leurs proportions dans la cellule eucaryote.
- Connaître les particularités de l'expression des gènes protéiques. Savoir en dégager les différences entre cellule procaryote et cellule eucaryote.

La chromatine

La **chromatine**, présente dans le noyau sous une forme plus ou moins compactée, est constituée d'ADN (le **génome**) et de protéines. Le génome est fragmenté en plusieurs molécules appelées **chromosomes**.

Les cellules **somatiques** sont **diploïdes** : elles contiennent 46 chromosomes (2n) chez l'Homme. Les **gamètes** (ovocytes ou spermatozoïdes) sont **haploïdes** : ils contiennent 23 chromosomes (n).
La longueur totale des fragments d'ADN correspondant à ces 46 chromosomes mis bout à bout est de l'ordre de deux mètres ! La condensation de l'ADN est donc primordiale et indispensable pour que la totalité de l'ADN puisse rentrer dans le noyau.

La chromatine est plus ou moins spiralée et compactée selon l'état fonctionnel de l'ADN. Elle peut être :
- dispersée (**euchromatine**). Cet état est observé pendant l'interphase et permet la transcription ;
- condensée (**hétérochromatine**). Cet état est observé pendant l'interphase et ne permet pas la transcription ;
- hautement condensée (**chromosome métaphasique**). Cet état est observé pendant les divisions cellulaires et ne permet pas la transcription.

1. L'euchromatine = Fibres de type A = 11 nm de diamètre

L'euchromatine correspond à de la chromatine décondensée. Elle est constituée de **fibres nucléosomiques** (11 nm). Elle est accessible aux ARN polymérases et est donc active d'un point de vue transcriptionnel.

2. L'hétérochromatine = Fibres de type B = 30 nm de diamètre

L'hétérochromatine est plus dense aux électrons que l'euchromatine. Elle est plus condensée et constituée de **fibres de chromatine** (30 nm).
Une partie est plus concentrée à la périphérie du noyau et autour des nucléoles.

80 à 90 % de l'ADN nucléaire est sous forme d'hétérochromatine.
Elle est inactive d'un point de vue transcriptionnel. Il en existe deux formes :
- **l'hétérochromatine constitutive ;**
- **l'hétérochromatine facultative.**

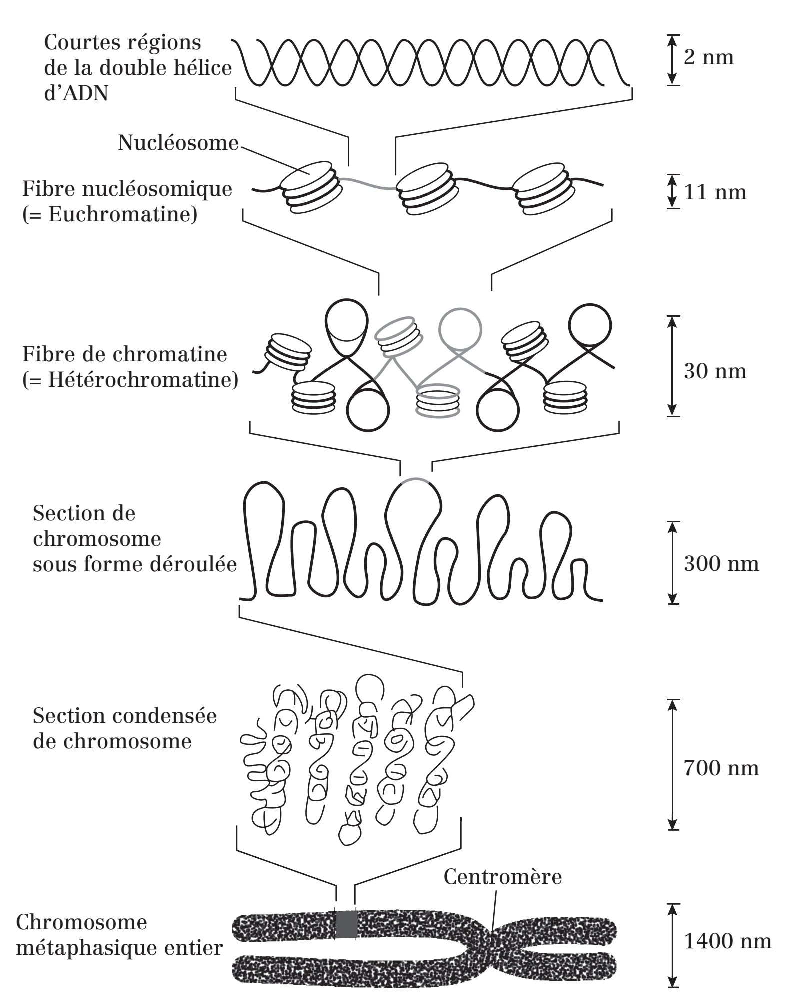


Fig. 46.1 : Empaquetage de la chromatine

a) L'hétérochromatine constitutive

Elle correspond à des fragments d'ADN qui ne sont jamais transcrits.
On la retrouve au niveau des **centromères** et des **télomères** des chromosomes et elle contient souvent des séquences répétitives.

b) L'hétérochromatine facultative

Elle correspond à des fragments d'ADN non transcrits dans la cellule où ils sont observés mais qui peuvent être transcrits dans d'autres types cellulaires (ou dans la même cellule dans un autre état de différenciation).
Elle explique en partie les phénomènes de **différenciation cellulaire**.

Point cours

- Savoir décrire la chromatine.
- Connaître les différents types de chromatine et leur niveau de compaction.
- Savoir distinguer euchromatine d'hétérochromatine, d'un point de vue structural et fonctionnel.
- Savoir distinguer hétérochromatine facultative d'hétérochromatine constitutive, d'un point de vue fonctionnel.

Nucléosome et compaction de l'ADN

1. Premier niveau de compaction de l'ADN : les nucléosomes

Les nucléosomes sont des structures ayant la forme d'un **cylindre de 11 nm de diamètre**, formées de petites protéines basiques appelées **histones nucléosomiques** qui sont chargées positivement (car riches en arginine et lysine), ce qui facilite leur fixation à l'ADN qui est chargé négativement car il porte des groupements phosphates. Il s'agit d'un **octamère** composé de 2 histones H2A, 2 histones H2B, 2 histones H3 et 2 histones H4.

Remarque : Les histones sont des molécules très conservées au cours de l'évolution qu'on ne retrouve pas chez les procaryotes.
L'ADN fait 2 tours (=146 paires de bases) autour de chaque cylindre. Les nucléosomes sont séparés par un court segment d'ADN de taille variable (60-80 pb) appelé **segment de liaison**.

L'ensemble constitué par l'octamère d'histones et les 146 paires de bases de l'ADN (enroulement de 1,8 fois) qui lui sont associées représente le « cœur » nucléosomique (ou « nucléosome » proprement dit).
La chaîne d'ADN ressemble alors à un collier de perles.

2. Deuxième niveau de compaction : le solénoïde

Les nucléosomes sont associés par 6 par une autre histone, **l'histone H1** ou **histone de liaison**, pour former des **« solénoïdes ».** L'histone H1 se lie à l'ADN à sa sortie du nucléosome. L'association du nucléosome avec l'histone H1 constitue le **chromatosome.**

Les molécules d'histone H1 sont reliées entre elles par des liaisons peptidiques. Elles sont responsables de la constitution des **fibres de chromatine de 30 nm de diamètre ou de type B**.

Remarques :
- Des protéines non histones (PNH) sont également liées à l'ADN.
- Dans certaines zones (zones de régulation), l'ADN ne peut pas être associé à des histones. Les interactions entre les H1 déterminent une condensation de l'enchaînement des chromatosomes reliés entre eux par les histones H1, **ce qui correspond aux fibres chromatiniennes de type A : 11 nm.**

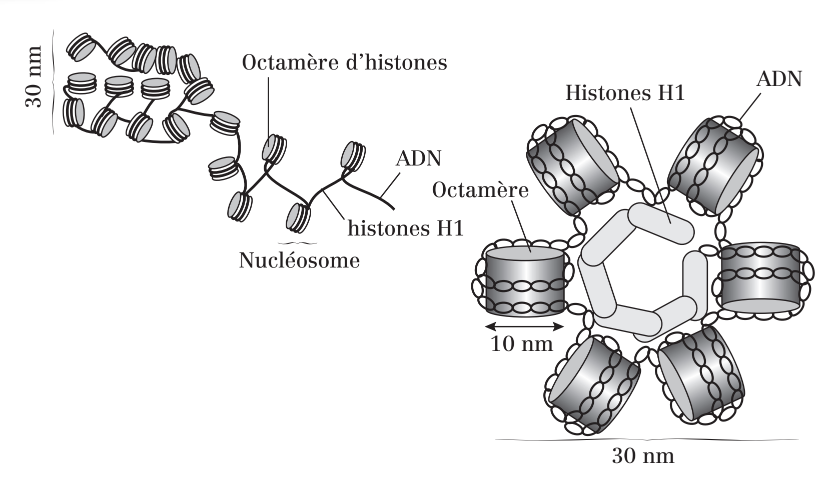


Fig. 47.1 : Niveau supérieur de condensation conduisant aux fibres chromatiniennes de type B

3. Comment expliquer la compaction ?

Chaque queue d'histone nucléosomique est soumise à différents types de modifications covalentes : **acétylation** des lysines, **méthylation** des lysines et **phosphorylation** des sérines.

Ces modifications sont faites après l'assemblage des nucléosomes et sont ajoutées et retirées par des enzymes du noyau. Exemple : les groupements acétyle sont ajoutés aux queues N-terminales des histones par **l'HAT** (Histone Acétyl Transférase) ou retirés par **l'HDAC** (Histone DésACétylase).

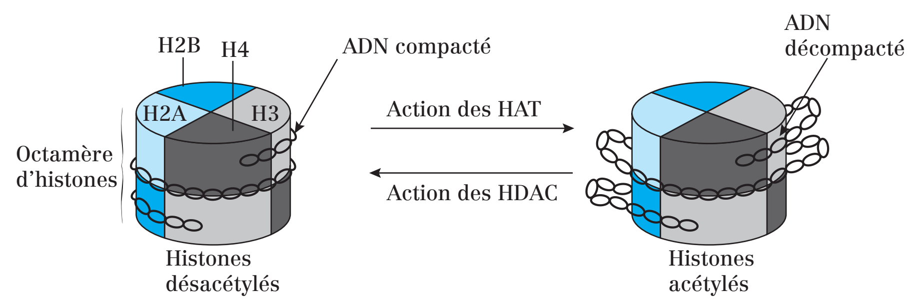


Fig.47.2 : Acétylation et désacétylation des histones nucléosomiques

Ces modifications ont des conséquences sur la stabilité des nucléosomes. Par exemple, l'acétylation des histones a tendance à déstabiliser la structure de la chromatine (décompaction) car elle retire la charge positive de la

lysine. L'effet le plus important de la modification des queues des histones est aussi qu'elles deviennent capables d'attirer des protéines spécifiques sur le segment de chromatine modifiée. Ces protéines supplémentaires peuvent augmenter le compactage ou au contraire faciliter l'accès à l'ADN pour d'autres protéines (ex : protéines impliquées dans la réplication, la réparation, la transcription…).

Point cours

- Connaître l'organisation et la structure d'un nucléosome.
- Connaître l'organisation et la structure d'un chromatosome.
- Savoir décrire et définir les différents types d'histones. Connaître leur implication dans la structure du nucléosome et de la chromatine (notamment fibres chromatiniennes de type A et de type B).
- Connaître l'existence de protéines non-histones.
- Connaître les modifications biochimiques des histones et leurs conséquences vis-à-vis des différents niveaux de compaction.

Le chromosome métaphasique

Le génome humain est composé de :
– 22 paires d'autosomes ;
– 1 paire de gonosomes (chromosomes sexuels) : XX ou XY.

C'est au cours de la métaphase de mitose qu'on peut le mieux observer les chromosomes au microscope optique.
Chaque chromosome métaphasique est composé de trois régions :
– le **centromère** (= constriction primaire) ;
– les **télomères** ;
– les 2 **chromatides**.

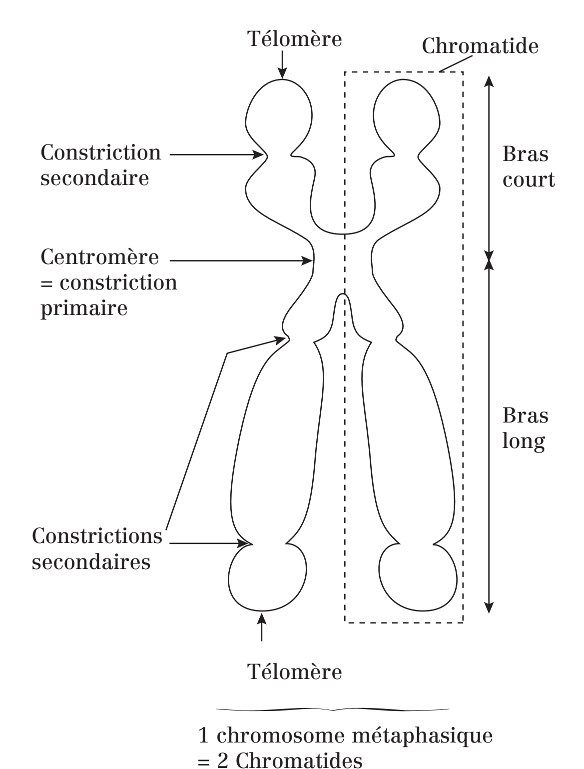


Fig. 48.1 : Schéma d'interprétation d'un chromosome métaphasique

1. Le centromère

C'est une zone d'étranglement sur le chromosome qu'on appelle aussi la **constriction primaire**. Elle sépare les chromatides en 2 **bras**.
Ce sont des zones d'hétérochromatine constitutive contenant des séquences répétitives non codantes.
Ce sont les structures responsables de l'accrochage des chromosomes au fuseau mitotique.

2. Les télomères

Ils sont situés aux extrémités des chromosomes. Ils en assurent leur protection en évitant leur effilochement et leur soudure avec d'autres chromosomes.
Les **télomérases**, qui sont des **transcriptases inverses**, assurent la réplication des télomères.

Il existe une forte **corrélation entre la longueur des télomères et la capacité des cellules à proliférer**. Ainsi, les cellules ayant des télomères courts pourront assurer moins de divisions cellulaires que des cellules ayant de longs télomères.

La **longueur des télomères est liée au vieillissement cellulaire** : l'érosion des télomères observée au fil des divisions cellulaires est une cause importante de sénescence cellulaire.

Chez l'Homme, ils sont composés d'une séquence de 6 pb (5'-TTAGGG-3') qui se répète sur 5 à 15 kb (hétérochromatine constitutive).

Point cours

- Connaître l'organisation d'un chromosome métaphasique.
- Connaître les particularités structurales du centromère et des télomères.
- Connaître l'intérêt des télomères et de la télomérase.

Structure des pores nucléaires

Un pore nucléaire est structure complexe en « **panier de basket** » et de **symétrie d'ordre** 8 car la périphérie du pore est bordée par une structure cylindrique, l'**annulus**, organisée suivant une symétrie octogonale (8 **sous-unités annulaires**).

Leur nombre varie en fonction de l'activité nucléaire et augmente avec cette dernière.

a) Vue de profil

• Sur la face hyaloplasmique du complexe, le pore est en relation avec des microfilaments (du cytosquelette), perpendiculaires à la surface de l'enveloppe ;

• Au sein du pore, on retrouve deux grands anneaux de taille identique ancrés sur les deux faces (diamètre : 120 nm). Chacun des deux anneaux est relié au **transporteur central** par 8 **bras radiaires**.

• Sur la face nucléoplasmique, un troisième anneau de diamètre inférieur est situé dans le nucléoplasme. Il est relié à l'anneau de la face nucléoplasmique par des microfilaments organisés en **cage**. La lamina nucléaire est interrompue au niveau du pore.

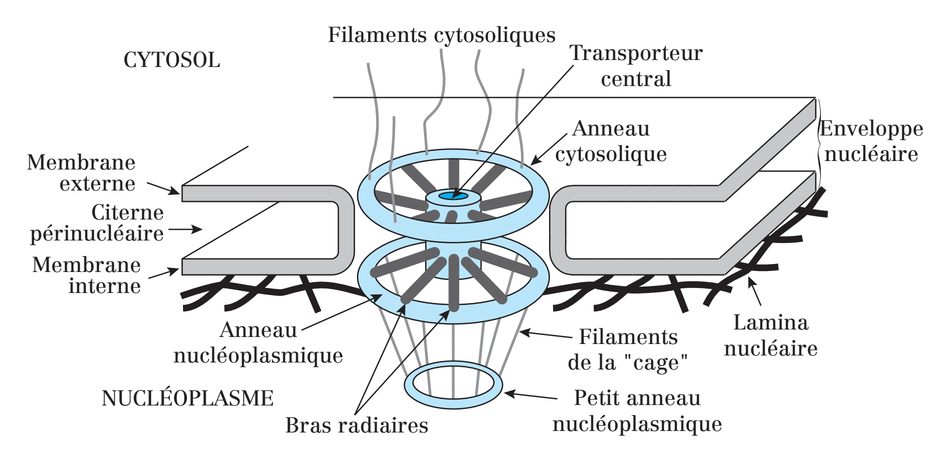


Fig. 49.1 : Un pore nucléaire vu de profil

b) Vue de dessus

Le pore comporte :

- un orifice central (diamètre : 10-30 nm) : le **transporteur central** ;
- huit **canaux latéraux** délimités par les deux anneaux et les 2 × 8 bras radiaires.

La composition chimique des pores nucléaires n'est pas encore complètement déterminée. Cependant, on sait que 50 % des protéines sont des **nucléoporines** (= glycoprotéines). Elles interviennent dans les transports au niveau des pores en interagissant avec les complexes protéiques d'importation et d'exportation grâce à leurs **séquences FG** (F = Phe et G = Gly).

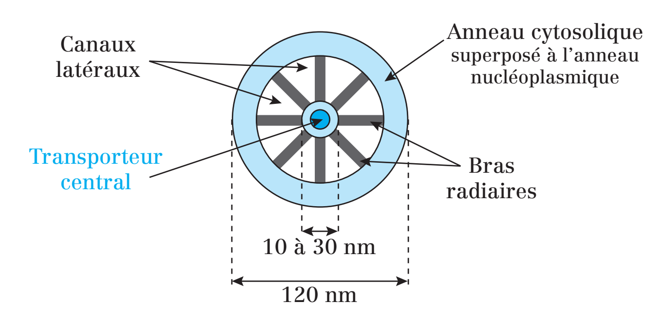


Fig. 49.2 : Pore nucléaire vu de dessus (depuis le cytosol)

Point cours

- Connaître la structure et la composition d'un pore nucléaire.
- Connaître les diamètres respectifs du pore et de son canal central.

Les échanges nucléo-cytoplasmiques

Les échanges se déroulent dans les deux sens :
- Du cytosol vers le nucléoplasme = **Import**.
- Du nucléoplasme vers le cytosol = **Export**.

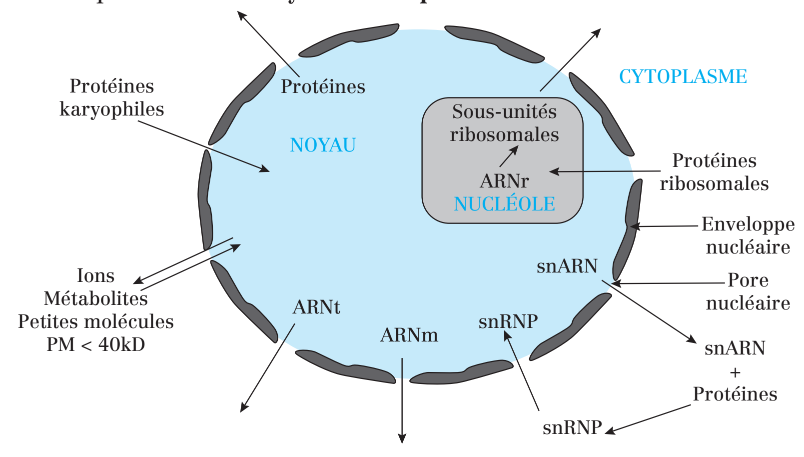


Fig. 50.1 : Les échanges nucléocytoplasmiques

Parmi les protéines karyophiles (ayant une affinité pour le noyau), on citera par exemple les lamines et les protéines associées à l'ADN pour former la chromatine, les histones, les protéines impliquées dans la réplication et la transcription (polymérases).

1. Transport des molécules de PM < 40 kDa

Cela concerne les nucléotides, les ions et les petites protéines. Ces molécules traversent les pores par **diffusion, sans consommation d'énergie**. Elles empruntent les **canaux latéraux**.

2. Transport des molécules de PM > 40 kDa

Ces molécules empruntent le **transporteur central** et leur transport **consomme de l'énergie.** Le transport se fait en quatre étapes successives :

Étape 1 : Dans le compartiment de départ, la molécule à transporter (= **cargo**) s'associe à deux types de protéines spécialisées pour former un **complexe d'importation ou d'exportation**.

- **Les complexes d'importation** sont formés **d'importine** β (seule ou associée à l'importine α) et de la protéine **Ran**. Les protéines importées portent une séquence signal **NLS** (*Nuclear Localization Signal*) ;

• **Les complexes d'exportation** sont formés **d'exportine** et de la protéine **Ran**. Les protéines exportées portent une séquence signal **NES** (*Nuclear Exportation Signal*).

Étape 2 : Les importines et les exportines des complexes interagissent avec les nucléoporines pour faciliter le transport.

Étape 3 : Dans le compartiment d'arrivée, le complexe se dissocie et libère la molécule transportée.

Étape 4 : Les importines et les exportines retournent dans le compartiment de départ en empruntant le transporteur central.

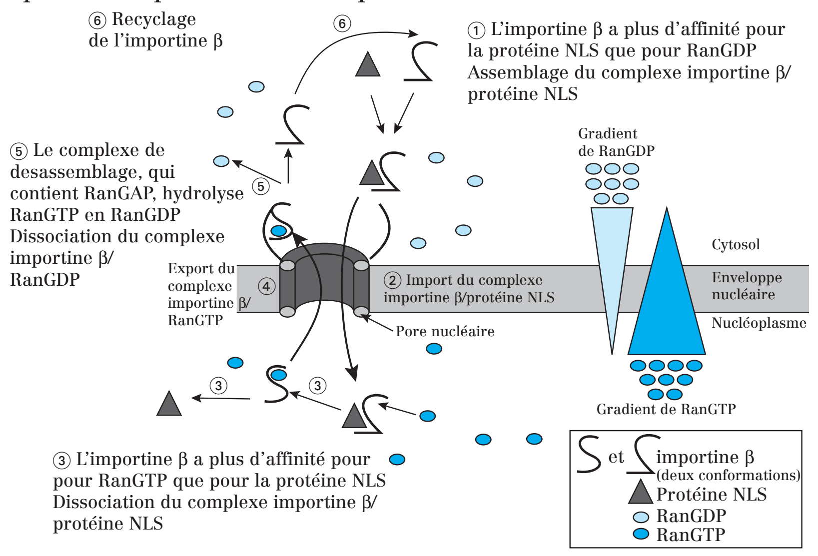


Fig. 50.2 : Import des protéines portant la séquence NLS

Remarque : **Ran** est une protéine G monomérique qui présente **une activité GTPasique** faible. Cette activité est fortement stimulée par **Ran GAP**. Ran GAP est exclusivement cytoplasmique, en conséquence Ran-GDP est cytosolique. Ran GAP est localisé au niveau du complexe de désassemblage qui est situé sur les filaments cytosoliques accrochés au grand anneau cytosolique des pores nucléaires.

L'échange de GDP par GTP est stimulé par **Ran GEF**. Ran GEF est exclusivement nucléaire, en conséquence, Ran-GTP est localisé dans le noyau.

Point cours

– Connaître le sens des échanges nucléo-cytoplasmiques et les molécules pouvant être échangées.
– Savoir distinguer le transport de molécules de PM inférieur ou supérieur à 40 kDa.
– Concernant le transport de molécules de PM > 40 kDa, connaître en détail les étapes conduisant aux échanges et impliquant les séquences NLS/NES et importines/exportines.
– Connaître le principe de fonctionnement de la protéine Ran.

Le nucléole

Le nucléole est le site de biosynthèse des ribosomes (la cellule peut en synthétiser 2 000 à 3 000/min). La transcription des ARNr (sauf le 5S) et leur maturation conduisent à la formation des sous-unités des ribosomes.
Il peut y avoir plusieurs nucléoles par noyau.

Le **nucléole** :
- est **dépourvu de membrane** ;
- **disparaît au début de la mitose et se reconstitue** à la fin de cette dernière ;
- est **associé à une hétérochromatine dense constitutive**, abondante à la périphérie du nucléole, et qui s'enfonce au cœur de la structure en se mêlant étroitement aux autres constituants nucléolaires.

1. Organisation de l'ADN ribosomal nucléolaire

Le génome humain comporte **150 à 200 copies identiques** du gène codant les 3 ARNr nucléolaires. Les copies sont localisées au niveau de régions (**boucles**) chromosomiques, appelées **organisateurs nucléolaires**, situées au niveau des constrictions secondaires des bras courts de 5 paires de chromosomes (13, 14, 15, 21 et 22).
Sur un même chromosome, les gènes nucléolaires sont séparés par **des espaceurs intergéniques non transcrits**. Au sein d'un même gène nucléolaire, les régions d'ADN codant pour le 3 ARNr sont séparées par des **espaceurs intragéniques transcrits**.

2. Compartimentation du nucléole

Après observation du nucléole au MET, on observe plusieurs compartiments :
- **Le centre fibrillaire** : il correspond aux **espaceurs intergéniques non transcrits**. Il peut être présent en un ou plusieurs exemplaires par nucléole.
- **Le composant fibrillaire dense** : il est plus dense aux électrons et entoure le centre fibrillaire. C'est le **site de maturation des ARNr.**
- **Le composant granulaire** : c'est le **site de stockage des particules pré-ribosomiques** avant leur exportation, et de diverses protéines ribosomales.

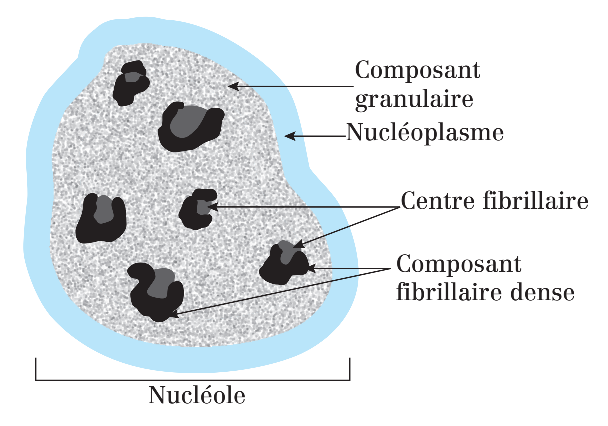


Fig. 51.1 : Les compartiments du nucléole observés au microscope électronique à transmission (MET)

3. Transcription et maturation de l'ARNr nucléolaire

Dans une cellule, il y a plusieurs millions d'ARNr à synthétiser sachant qu'une cellule contient plusieurs millions de ribosomes…

La transcription (synthèse d'ARN à partir de l'ADN) se fait grâce à **l'ARN polymérase I**. Celle-ci conduit à la formation d'un **précurseur d'ARN** de grande taille : l'**ARN 45S**.

Il est ensuite clivé en 3 fragments par les **snoRNP** (Small Nucleolar RiboNucleoProtein) : **18S, 5,8S et 28S** avec enlèvement des espaces intragéniques transcrits (attention, cette étape n'est pas une forme d'excision/épissage !).

- **L'ARNr 18S** s'associe avec des protéines ribosomales importées pour former la petite sous-unité du ribosome eucaryote.
- **Les ARN 5,8S et 28S** s'associent entre eux et avec des protéines ribosomales importées, puis avec l'**ARN 5S** pour former la grosse sous-unité du ribosome eucaryote.

Remarques :

– Les ARNr sont désignés par leur valeur « S » (Svedberg) qui se réfère à leur vitesse de sédimentation dans une ultracentrifugeuse. Plus la valeur de S est grande, plus l'ARNr est gros.
– **L'ARN 5S** est synthétisé dans le nucléoplasme par l'**ARN polymérase III**.

Le nucléole

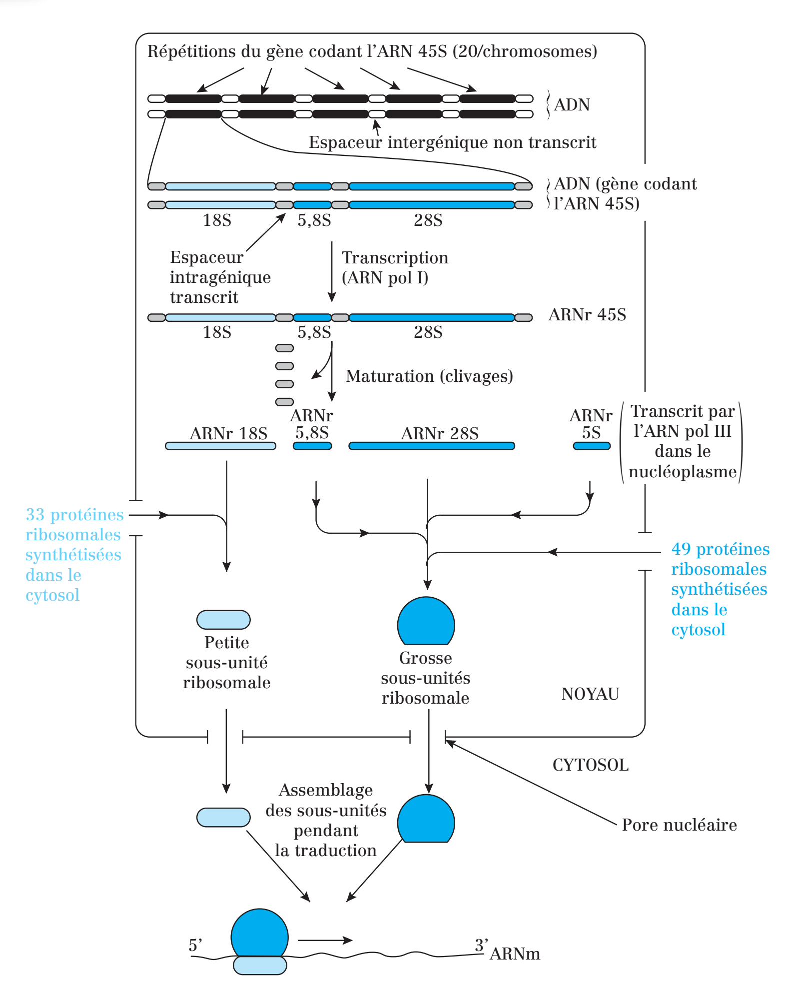


Fig. 51.2 : Synthèse des sous-unités ribosomales dans le nucléole

Point cours

- Connaître les rôles et les caractéristiques du nucléole.
- Connaître les compartiments et l'organisation génétique du nucléole.
- Connaître les étapes conduisant à la synthèse et à la maturation des ARNr eucaryotes.
- Connaître les différents types d'ARNr eucaryotes et les sous-unités ribosomales auxquelles ils sont destinés.
- Savoir localiser et décrire les différentes étapes conduisant à la synthèse des ribosomes au sein du nucléole.

Formule concours Noyau interphasique

1. Concernant le noyau interphasique :

A. La membrane nucléaire externe est en contact avec la lamina nucléaire
B. Les nucléoles sont limités par une membrane
C. L'espace intermembranaire est en continuité avec la lumière de l'appareil de Golgi
D. On peut observer plusieurs nucléoles par noyau
E. Les gènes codant l'ARN ribosomal 45S sont transcrits dans le nucléole

2. À propos de l'enveloppe nucléaire :

A. L'enveloppe nucléaire porte des ribosomes sur sa face externe
B. L'enveloppe est une bicouche lipidique
C. La lamina tapisse la face interne de l'enveloppe nucléaire
D. L'espace périnucléaire est en continuité avec les cavités du RE
E. L'enveloppe nucléaire sépare le nucléoplasme du hyaloplasme

3. Concernant l'activité de la chromatine :

A. L'hétérochromatine est plus active sur le plan transcriptionnel que l'euchromatine
B. Les sites d'hypersensibilité à la DNAse caractérisent les régions de liaison de facteurs de transcription sur la molécule d'ADN
C. On retrouve l'hétérochromatine facultative au niveau des centromères
D. L'acétylation des histones internucléosomiques diminue leur liaison à l'ADN et active la transcription
E. L'hétérochromatine constitue l'essentiel de l'ADN nucléaire

4. Concernant la compaction de l'ADN :

A. L'acétylation des histones non nucléosomiques permet la décondensation du matériel génétique
B. Il y a acétylation des histones nucléosomiques durant l'interphase
C. L'acétylation des histones nucléosomiques permet à terme la transcription des gènes
D. L'acétylation des histones est effectuée par des HAT
E. L'acétylation des histones nucléosomiques stabilise la structure nucléosomale

5. Concernant les histones :
- **A.** Les histones nucléosomiques sont au nombre de 5
- **B.** Les histones sont des protéines chargées négativement
- **C.** 146 paires de nucléotides s'enroulent autour de chaque octamère
- **D.** Le nucléosome a un diamètre de 10 nm
- **E.** L'histone H4 permet l'empilement des nucléosomes en solénoïde

6. À propos des pores nucléaires :
- **A.** Le diamètre extérieur des pores est de 30 nm
- **B.** Les pores nucléaires sont constitués de protéines : les nucléoporines
- **C.** Le complexe de désassemblage composé de Ran GAP n'existe que du côté nucléoplasmique
- **D.** Chaque pore nucléaire est constitué de trois anneaux
- **E.** Les pores nucléaires sont des structures complexes présentant une symétrie d'ordre 6

7. À propos des échanges nucléo-cytoplasmiques à travers les pores nucléaires :
- **A.** Les petites molécules traversent l'enveloppe nucléaire par diffusion simple
- **B.** Les grosses molécules empruntent le transporteur central du pore nucléaire
- **C.** Les complexes d'importation sont formés de deux types de protéines : une exportine et une protéine G monomérique de la famille Ran
- **D.** Les exportines reconnaissent une séquence signal particulière d'acides aminés appelée NLS
- **E.** Les importines et les exportines entrent en interaction avec les nucléoporines pendant les échanges nucléo-cytoplasmiques

8. À propos des échanges nucléo-cytoplasmiques :
- **A.** Les protéines Ran sont impliquées dans le transport passif de protéines entre le noyau et le cytoplasme
- **B.** Il existe une grande concentration de Ran GTP dans le noyau et de Ran GDP dans le cytoplasme
- **C.** Dans le cytosol, l'hydrolyse de Ran GTP en Ran GDP est réalisée grâce à Ran GEF
- **D.** Les importines reconnaissent les séquences signal NES
- **E.** Les importines se lient à la particule SRP fixée au peptide signal des protéines

9. Concernant la protéine Ran :
- **A.** Elle est essentiellement sous forme liée au GTP dans le cytosol
- **B.** La protéine Ran a une activité GTPasique
- **C.** Elle stabilise les complexes exportine – cargo dans le noyau
- **D.** Elle permet le clivage du signal de localisation nucléaire
- **E.** Elle possède des motifs riches en phénylalanine et glycine appelés motifs FG

10. À propos du nucléole :
- **A.** Le nucléole synthétise 3 des 4 ARNr par l'intermédiaire de l'ARN polymérase III
- **B.** Les gènes codant les ARNr 45S constituent l'organisateur nucléolaire
- **C.** Dans le génome humain, les gènes codant les ARNr d'origine nucléolaire sont localisés au niveau des constrictions secondaires des bras courts de 5 paires de chromosomes
- **D.** C'est le lieu de synthèse de l'ARN 5S
- **E.** Le nucléole est limité par une membrane

11. Parmi ces ARN, le(s)quel(s) est (sont) synthétisé(s) dans le nucléoplasme, en dehors du nucléole ?
- **A.** ARNm
- **B.** ARNr 5S
- **C.** ARNt
- **D.** ARNr 18S
- **E.** ARNr 28S

12. Concernant les ARN ribosomaux (ARNr) 45S :
- **A.** Il existe deux copies du gène codant les ARNr 45S par génome diploïde
- **B.** Les gènes codant les ARNr 45S sont transcrits par l'ARN polymérase I
- **C.** Les ARNr 45S sont clivés dans le nucléole
- **D.** Le clivage des ARNr 45S produit une molécule d'ARNr 5S
- **E.** Les ARNr 45S codent les protéines ribosomales

Corrigés formule concours
Noyau interphasique

1. **Réponses : D et E**
- **A** La membrane nucléaire interne **est en contact avec la lamina nucléaire.**
- **B** **Les nucléoles ne sont** pas limités par une membrane.
- **C** **La citerne périnucléaire est** en continuité avec le RE.

2. **Réponses : A C D et E**
- **B** L'enveloppe est une **double membrane**, donc une double bicouche.

3. **Réponses : B et E**
- **A** **L'euchromatine est plus active** sur le plan transcriptionnel que l'hétérochromatine.
- **C** On retrouve **l'hétérochromatine constitutive** au niveau des centromères.
- **D** C'est l'acétylation des **histones nucléosomiques** qui diminue leur liaison à l'ADN et active la transcription.

4. **Réponses : B C et D**
- **A** L'acétylation des extrémités C-ter et N-ter des histones nucléosomiques permet la **condensation.**
- **E** Cette acétylation des histones nucléosomiques **déstabilise** la structure nucléosomale.

5. **Réponses : C et D**
- **A** Les histones nucléosomiques sont au nombre de **4**.
- **B** Ce sont des protéines chargées **positivement** car riches en arginine et lysine.
- **E** C'est l'histone **H1** qui permet l'empilement des nucléosomes en solénoïde.

6. **Réponses : B et D**
- **A** Le diamètre extérieur des pores est de **120 nm**.
- **C** Le complexe de désassemblage composé de Ran GAP n'existe que du **côté cytoplasmique**.
- **E** Les pores nucléaires sont des structures complexes présentant une symétrie d'ordre 8.

7. **Réponses : B et E**
- **A** Les petites molécules traversent l'enveloppe nucléaire en passant par **les canaux latéraux des pores.**
- **C** Les complexes d'importation sont formés de deux types de protéines : une **importine** et une protéine G Ran.
- **D** Les **importines** reconnaissent une séquence signal particulière appelée NLS.

8. **Réponse : B**
- **A** Les protéines Ran sont impliquées dans le **transport actif** de protéines entre le noyau et le cytoplasme.
- **C** Dans le cytosol, l'hydrolyse de Ran GTP en Ran GDP est réalisée grâce à **Ran GAP**.

D Les importines reconnaissent les séquences signal **NLS.**
E SRP est impliquée dans l'adressage des protéines vers le RE.

9. **Réponses : B et C**
A Ran est essentiellement sous forme liée au **GDP** dans le cytosol.
D Le signal **NLS n'est en aucun cas clivé.**
E Ce sont les **nucléoporines** qui possèdent des motifs riches en phénylalanine et glycine appelés motifs FG.

10. **Réponses : B et C**
A Le nucléole synthétise 3 des 4 ARNr par l'intermédiaire de **l'ARN polymérase I**.
D L'ARN 5S est synthétisé **dans le nucléoplasme**.
E Le nucléole n'est pas limité par une membrane.

11. **Réponses : A B et C**
D et **E** ARNr 18S et 28S sont synthétisées dans le nucléole.

12. **Réponses : B et C**
A Il existe **150 à 200 copies** du gène codant les ARNr 45S par génome diploïde.
D Le clivage des ARNr 45S produit **3 molécules de 18, 5,8 et 28 S**.
E Les ARNr 45S **ne sont pas traduits** mais donnent 3 ARNr après clivage.

54 Présentation des jonctions cellulaires
55 Les jonctions serrées, un exemple de jonction occlusive
56 Les jonctions d'ancrage
57 Les nexus ou jonctions communicantes
58 Tableau récapitulatif sur les jonctions cellule/cellule
59 Tableau récapitulatif sur les jonctions cellule/matrice extracellulaire
60 Les molécules d'adhésion
61 Les intégrines
62 Les cadhérines
63 Les sélectines
64 Les protéines d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines
65 Formule concours Jonctions cellulaires
66 Corrigé formule concours

7. Jonctions cellulaires

Présentation des jonctions cellulaires

1. Définitions des jonctions cellulaires

Les jonctions sont des domaines membranaires spécialisés :
- pour **l'adhérence intercellulaire** ;
- pour **l'adhérence entre les cellules et la matrice extracellulaire**.

Ce sont des zones de différenciation de la membrane des cellules, présentes dans de nombreux types cellulaires :
- certaines uniquement dans les cellules épithéliales (ex : jonctions serrées) ;
- d'autres à la fois dans les cellules épithéliales et non épithéliales (ex : jonctions communicantes).

2. Classifications des jonctions cellulaires

a) Classification selon leur morphologie globale

- Forme de tâche grossièrement arrondie : **macula**.
- Forme de bande continue autour des cellules (ceinture) : **zonula**.

b) Classification selon leur fonction

- Les **jonctions occlusives** scellent les cellules en un épithélium de manière à contrôler la perméabilité de ces tissus.
- Les **jonctions d'ancrage** attachent mécaniquement les cellules et leur cytosquelette à leur cellule voisine ou à la matrice extracellulaire.
- Les **jonctions communicantes** permettent le passage direct de petites molécules entre une cellule et sa cellule voisine.

Jonctions occlusives	***Jonctions cellule/cellule*** Jonctions serrées (vertébrés seulement) Jonctions septales (invertébrés principalement)
Jonctions d'ancrage	***Jonctions cellule/cellule*** Jonctions adhérentes Desmosomes
	Jonctions cellule/matrice extracellulaire Contacts focaux Hémidesmosomes
Jonctions communicantes	***Jonctions cellule/cellule*** Nexus Plasmodesmes (végétaux uniquement)

Tableau 54.1 : Classification des jonctions cellulaires selon leur fonction

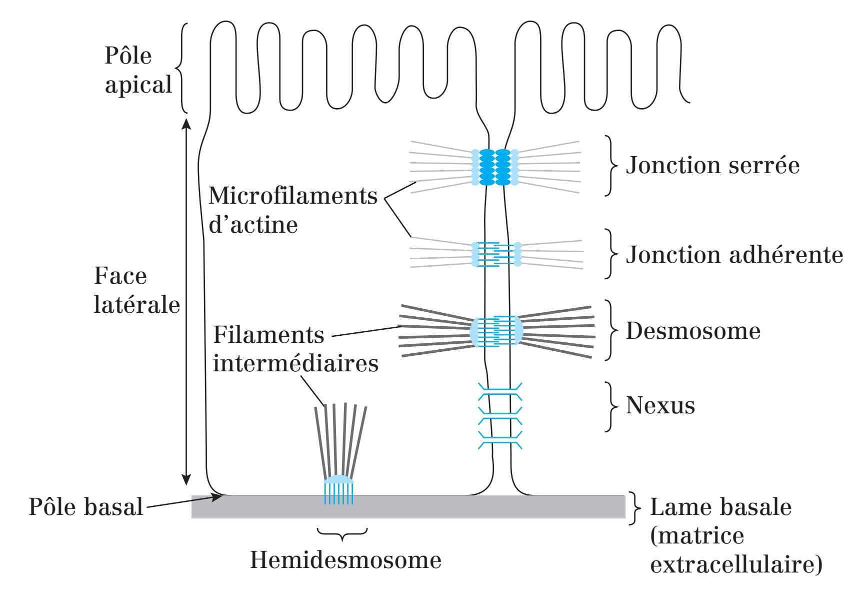


Fig. 54.1 : Jonctions cellulaires des cellules épithéliales

- Les jonctions constituent souvent des **zones d'interaction entre membrane plasmique et le cytosquelette** (microfilaments d'actine ou filaments intermédiaires).
- Elles participent également à la **communication intercellulaire en contrôlant des voies métaboliques ou l'expression du génome**. Ce contrôle s'effectue grâce à des protéines périphériques cytosoliques, comme les protéines G monomériques, retrouvées dans certaines d'entre elles (ex : jonctions serrées).

Point cours

- Connaître la notion de jonction membranaire.
- Connaître la signification de macula et zonula.
- Connaître les 3 types de jonctions selon leur fonction et les structures jointes.
- Savoir reconnaître ces jonctions sur le schéma d'un épithélium.
- Savoir le lien entre ces jonctions et le cytosquelette.

Les jonctions serrées, un exemple de jonction occlusive

Leur fonction est de **sceller les cellules adjacentes des épithéliums** dont le rôle est de constituer une **barrière sélectivement perméable** entre deux compartiments de composition différente.
Autres appellations : ***zonula occludens***, ***tight junctions*** ou **jonctions étanches**.

1. Morphologie

Les jonctions serrées sont :
- **caractéristiques de cellules épithéliales polarisées** et forment une bande continue du côté apical de ces cellules ;
- **composées d'un réseau ramifié de brins de scellement** au niveau desquels les feuillets des deux membranes plasmiques des cellules adjacentes sont fortement apposés.

Plusieurs types de protéines entrent dans la composition des brins de scellement :

- Les **protéines d'adhésion transmembranaires** à 4 domaines transmembranaires : **claudines et occludines**. Les brins de scellement sont formés par l'alignement de ces protéines. Elles sont enchâssées dans les membranes des deux cellules adjacentes et leurs domaines extracellulaires interagissent pour les rapprocher.
- Les **protéines ZO** : protéines périphériques cytosoliques associées aux protéines d'adhésion. Leur rôle est d'ancrer les claudines et les occludines au cytosquelette.
- Les **microfilaments d'actine** : filaments du cytosquelette ancrés aux claudines et aux occludines par l'intermédiaire des protéines ZO.

Les jonctions serrées, un exemple de jonction occlusive

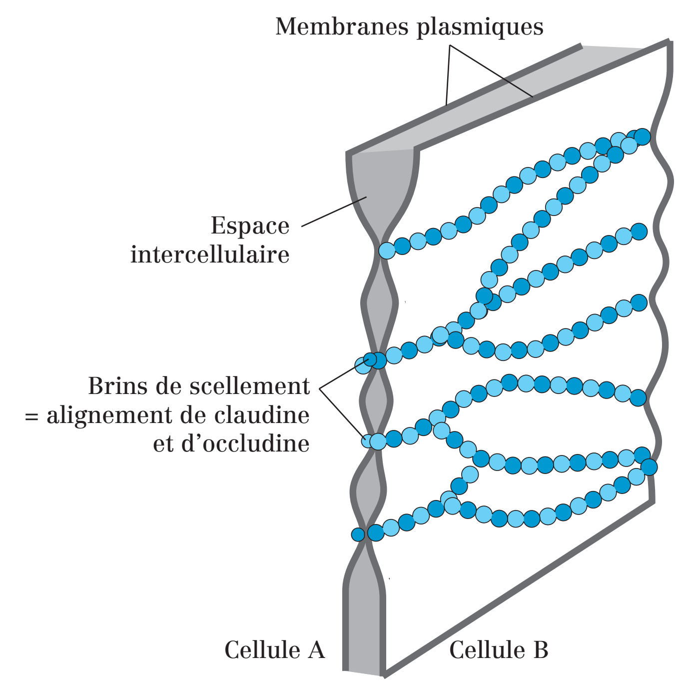


Fig. 55.1 : Représentation d'une jonction serrée et des brins de scellement

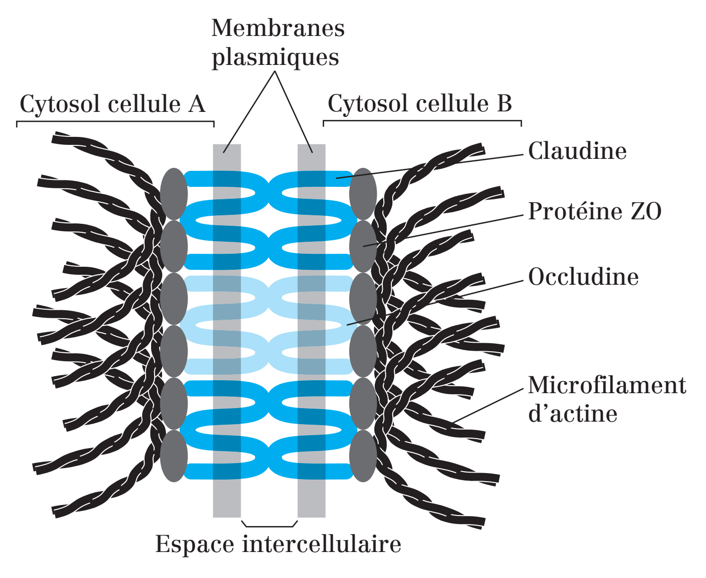


Fig. 55.2 : Protéines transmembranaires d'adhésion des jonctions serrées

2. Fonctions des jonctions serrées

Les jonctions serrées des cellules épithéliales ont deux rôles principaux :

a) Rôle de frontière entre deux grands domaines de la cellule : le pôle apical et le pôle basolatéral

Cette frontière interdit la diffusion des protéines et des lipides membranaires d'un pôle à l'autre.

b) Rôle de barrière imperméable aux macromolécules

Cependant, les jonctions serrées peuvent contrôler la perméabilité des épithéliums aux petites molécules (eau et substances dissoutes : ions, acides aminés, monosaccharides…). Ainsi, **l'augmentation du nombre de brins de scellement restreint le passage** des ions au niveau des jonctions serrées.

Exemple : **Rôle double de l'épithélium intestinal** : former une **barrière** entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel et **permettre l'absorption** des nutriments, depuis la lumière intestinale jusqu'au liquide extracellulaire du tissu conjonctif (d'où ils rejoindront le sang).

L'absorption des nutriments consiste en leur **passage au travers de l'épithélium intestinal**. On distingue ainsi deux types de transport :

- **Transport transcellulaire** : passage des nutriments **au travers des cellules épithéliales.**

C'est le confinement des protéines de transport dans chacun des deux pôles de la cellule épithéliale (apical et basolatéral), maintenu par les jonctions serrées, qui assure l'orientation du transport transcellulaire des nutriments (entrée par le pôle apical, sortie par la pôle basal).

- **Transport paracellulaire** : passage des nutriments **entre les cellules épithéliales**.

Les jonctions serrées empêchent naturellement le passage des nutriments entre les cellules épithéliales et leur retour vers la lumière.
Cependant, dans certaines circonstances (concentration en nutriments élevée du côté luminal par exemple) les jonctions serrées permettent le **transport paracellulaire des nutriments** : ils diffusent alors **passivement entre les cellules.**

Les jonctions serrées, un exemple de jonction occlusive

Fig. 55.3 : Transports transcellulaire et paracellulaire au travers des épithéliums

Point cours

- Connaître la principale localisation des jonctions serrées.
- Savoir reconnaître une jonction serrée sur un schéma montrant le contact entre deux cellules épithéliales.
- Connaître les principales protéines des brins de scellement caractéristiques des jonctions serrées.
- Connaître l'organisation membranaire des claudines et occludines.
- Connaître les fonctions des jonctions serrées.
- Savoir distinguer transports para et transcellulaires.

Les jonctions d'ancrage

1. Présentation des jonctions d'ancrage

Les jonctions d'ancrage permettent aux tissus de **résister aux tensions mécaniques** car ce sont des structures **reliant les filaments du cytosquelette** d'une cellule à une autre et d'une cellule à la matrice extracellulaire.

Elles sont **largement réparties dans les tissus animaux** et plus abondantes dans les tissus soumis à d'importantes contraintes mécaniques (cœur, muscles et épiderme).

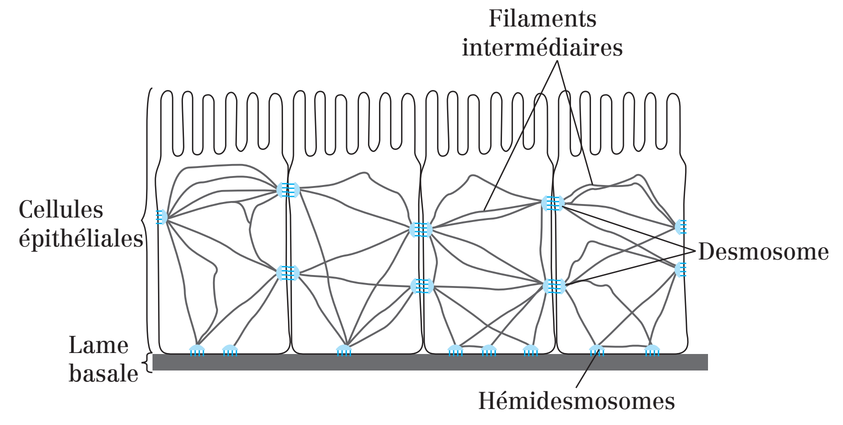


Fig. 56.1 : Établissement d'un réseau de filaments du cytosquelette par les jonctions d'ancrage dans un épithélium

Les jonctions d'ancrage sont composées de deux classes de protéines :
- les **protéines d'ancrage intracellulaires** qui forment une plaque cytosolique sous la membrane plasmique et qui relient les jonctions aux filaments du cytosquelette (microfilaments d'actine ou filaments intermédiaires) ;
- les **protéines d'adhésion transmembranaires** qui ont un domaine cytosolique qui interagit avec les protéines d'ancrage et un domaine extracellulaire qui interagit soit avec des molécules de la matrice extracellulaire, soit avec des protéines transmembranaires d'adhésion situées sur d'autres cellules.

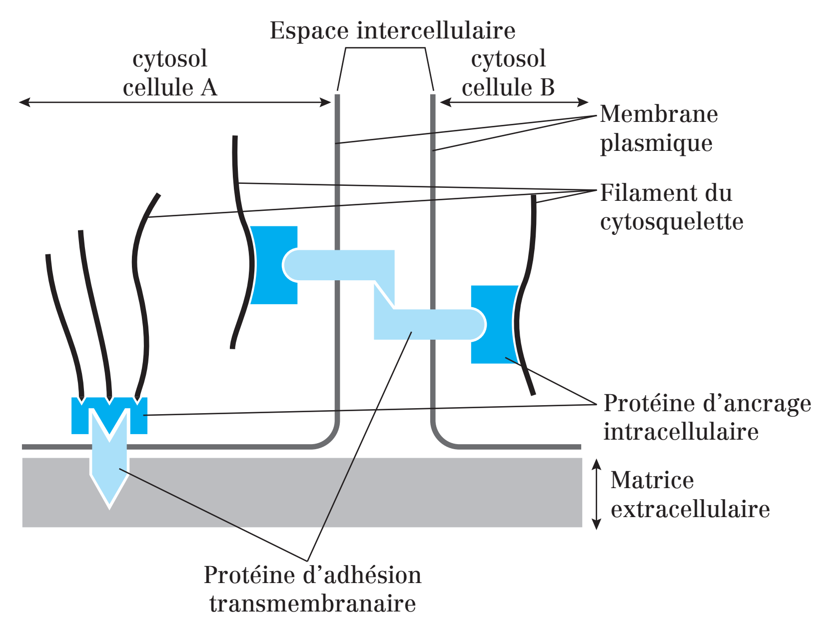


Fig. 56.2 : Structure type des jonctions d'ancrage

On peut séparer les jonctions d'ancrage en deux groupes :

- les **jonctions adhérentes** et les **desmosomes**, responsables **d'adhésion cellule/cellule.** Leurs protéines d'adhésion transmembranaires sont les **cadhérines** ;
- les **contacts focaux** et les **hémidesmosomes,** responsables **d'adhésion cellule/matrice extracellulaire**. Leurs protéines d'adhésion transmembranaires sont les **intégrines**.

Remarque :

– Les **jonctions adhérentes** et les **contacts focaux** servent de site de connexion aux **microfilaments d'actine**.

– Les **desmosomes** et les **hémidesmosomes** servent de site de connexion aux **filaments intermédiaires**.

2. Les jonctions d'ancrage intercellulaires

a) Les jonctions adhérentes (= jonctions intermédiaires = *zonula adherens*)

Les jonctions adhérentes sont :

- **caractéristiques de cellules épithéliales** polarisées et forment une bande continue entourant la cellule au pôle apical, en dessous de celle de la jonction serrée ;

- constituées de **trois groupes de protéines :**
  – les **cadhérines** = protéines d'adhésion transmembranaires,
  – **les caténines** (α, β et γ), **la vinculine et l'actinine** α = protéines d'ancrage intracellulaires,
  – Les **microfilaments d'actine**, organisés en faisceaux larges sous-membranaires par l'actinine α.

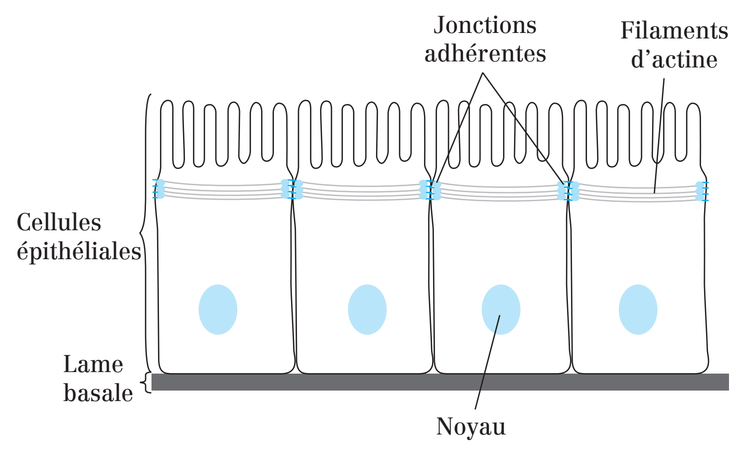


Fig. 56.3 : Les jonctions adhérentes au sein d'un épithélium

Les **jonctions adhérentes relient les faisceaux de microfilaments d'actine** des cellules épithéliales de façon à former un réseau étendu pouvant se contracter à l'aide des myosines.

Rôles des jonctions d'ancrage :

- Le réseau contractile de microfilaments d'actine joue un **rôle dans le développement embryonnaire** précoce (ex : plissement du neuroépithélium, qui est un feuillet, pour former le tube neural).
- Dans les cellules épithéliales polarisées adultes, les jonctions adhérentes **participent au maintien de la forme cellulaire.**

b) Desmosomes (= *macula adherens*)

Les desmosomes ont une forme arrondie et on les compare à des « boutons-pressions ». Ils sont présents **dans des nombreuses cellules, épithéliales ou non.**

Ils comportent 3 groupes de composants :

– **les cadhérines desmosomales (desmocoline et desmogléine)** = protéines d'adhésion transmembranaires ;
– **la plakoglobine** et la **desmoplakine** = protéines d'ancrage intracellulaires qui forment la plaque cytosolique dense ;

– les **filaments intermédiaires** ancrés latéralement sur la plaque cytosolique. Ils varient selon le type cellulaire. On trouve les **cytokératines** dans les cellules épithéliales et la **desmine** dans les cellules musculaires cardiaques.

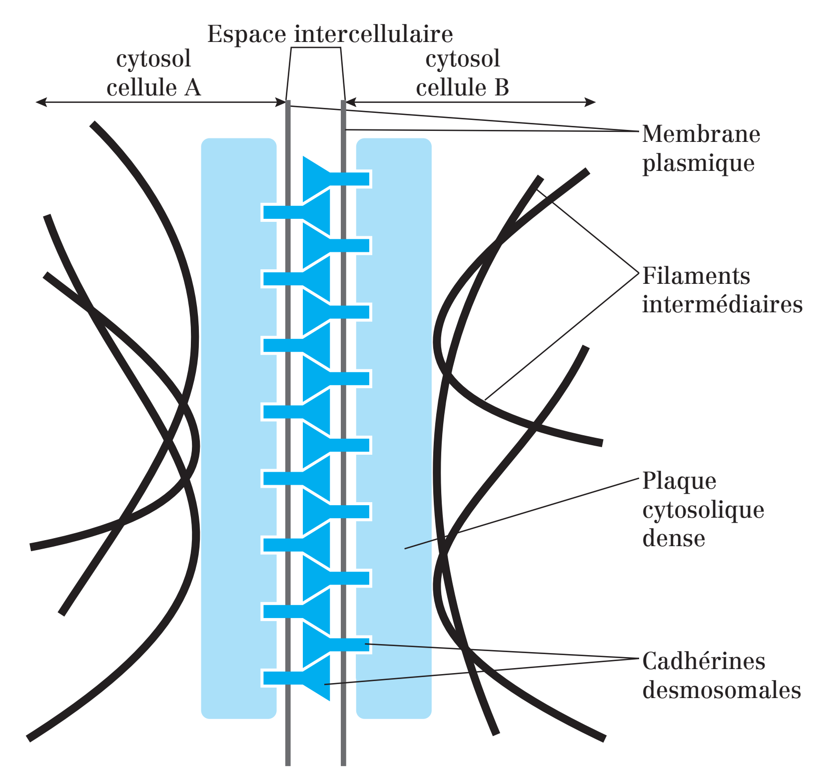


Fig. 56.4 : Schéma d'un desmosome

Rôle des desmosomes : **Réunir les filaments intermédiaires d'une cellule à ceux de la cellule voisine** de façon à constituer un **réseau structurel d'une forte résistance** élastique à la traction.

3. Les jonctions d'ancrage entre cellules et matrice extracellulaire

a) Les contacts focaux (= plaques d'adhérence)

Ils sont constitués de trois types d'éléments :

– les **intégrines** = protéines d'adhésion transmembranaires ;

– la **taline**, la **vinculine**, l'**actinine** α et la **filamine** = protéines d'ancrage intracellulaires ;

– les **microfilaments d'actine** disposés en faisceaux larges et parallèles.

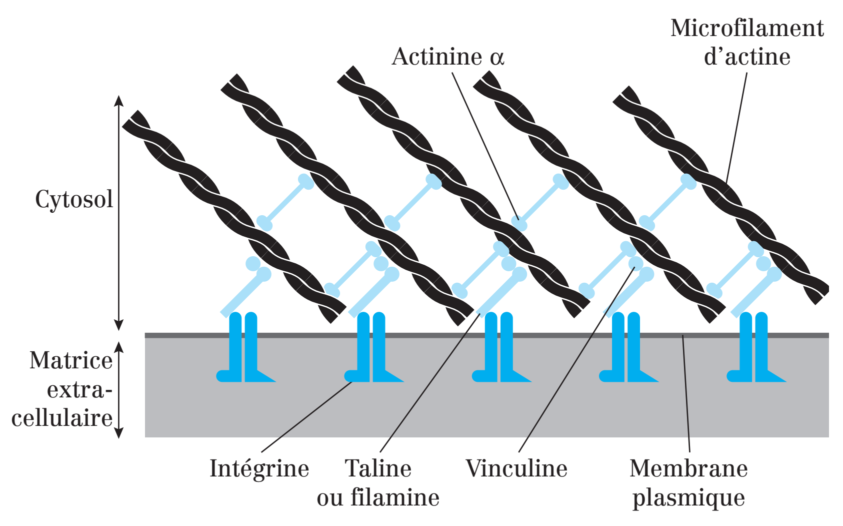


Fig. 56.5 : Schéma d'un contact focal

Rôle des contacts focaux :

• Permettent de **maintenir les cellules sur la MEC**. Ex : Les cellules musculaires se fixent de cette façon sur leurs tendons au niveau des jonctions myotendineuses.

• **Rôle dans la migration** des cellules sur la matrice extracellulaire.

b) Les hémidesmosomes

Ils sont présents **sur la membrane plasmique des cellules en contact avec la lame basale**, par exemple au niveau du pôle basal des cellules épithéliales.

Ils sont **morphologiquement très proches des desmosomes** et également composés de trois groupes de composants :

– Les **intégrines** = protéines d'adhésion transmembranaires. Elles se fixent sur une protéine de la lame basale (**la laminine**).
– Les protéines d'ancrage intracellulaires dont la **plectine,** qui forment une plaque cytosolique.
– Les **filaments intermédiaires** de cytokératine pour les cellules épithéliales.

Les jonctions d'ancrage

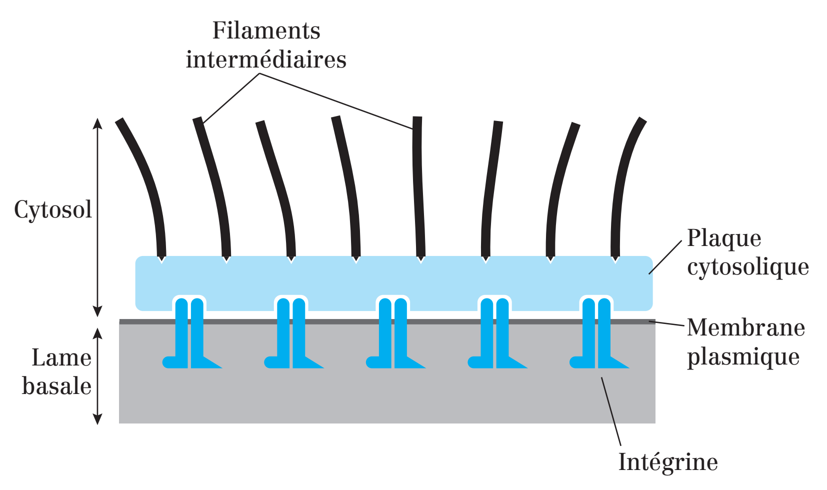


Fig. 56.6 : Schéma d'un hémidesmosome

Rôle des hémidesmosomes :

Les hémidesmosomes agissent comme des rivets pour distribuer les forces de traction ou de cisaillement à travers l'épithélium.

Point cours

- Savoir brièvement la fonction des jonctions d'ancrage.
- Savoir reconnaître une jonction d'ancrage sur un schéma de deux cellules épithéliales en contact.
- Savoir distinguer protéine d'ancrage intracellulaire et protéine d'adhésion transmembranaire.
- Connaître les deux groupes de jonctions d'ancrages, savoir les distinguer et connaître les protéines d'adhésion transmembranaire impliquées.
- Connaître les filaments du cytosquelette en relation avec ces jonctions.
- Connaître les caractéristiques, la composition protéique et les rôles des jonctions d'ancrage intercellulaire et des jonctions d'ancrage cellule/matrice.

Les nexus ou jonctions communicantes

Les **nexus** sont aussi appelés **jonctions communicantes** ou ***gap junctions***. On les trouve sur les faces latérales de cellules épithéliales mais aussi dans d'autres types cellulaires comme les cellules musculaires ou les neurones.

Ces jonctions **permettent le passage direct de petites molécules d'une cellule à l'autre**.

Au niveau des nexus, les membranes des cellules voisines sont séparées par une distance fixe d'environ **2 à 4 nm.**

1. Structure des nexus

Les nexus ont une **forme arrondie** et sont constitués par la juxtaposition d'un nombre variable (une dizaine à plusieurs milliers) de petits canaux transmembranaires appelés **connexons**.

L'alignement deux à deux des connexons de cellules adjacentes forme un **canal aqueux continu** qui relie leur cytosol.

Le diamètre maximum de ce canal (environ **1,5 nm**) :
- **Ne permet pas le passage** de macromolécules comme les **protéines, les acides nucléiques et les polysaccharides.**
- **Permet le passage** de molécules de taille inférieure à 1 000 Daltons comme les ions et certaines petites molécules hydrosolubles (monosaccharides, acides aminés, nucléotides, vitamines, et seconds messagers comme l'AMPc ou l'IP3) : on parle alors de **couplage électrique et métabolique** entre les cellules reliées par des nexus.

Chaque connexon est composé d'un **hexamère** de protéines à 4 domaines transmembranaires : les **connexines**. Chez l'Homme, il existe 14 types de connexines dont la distribution tissulaire varie.

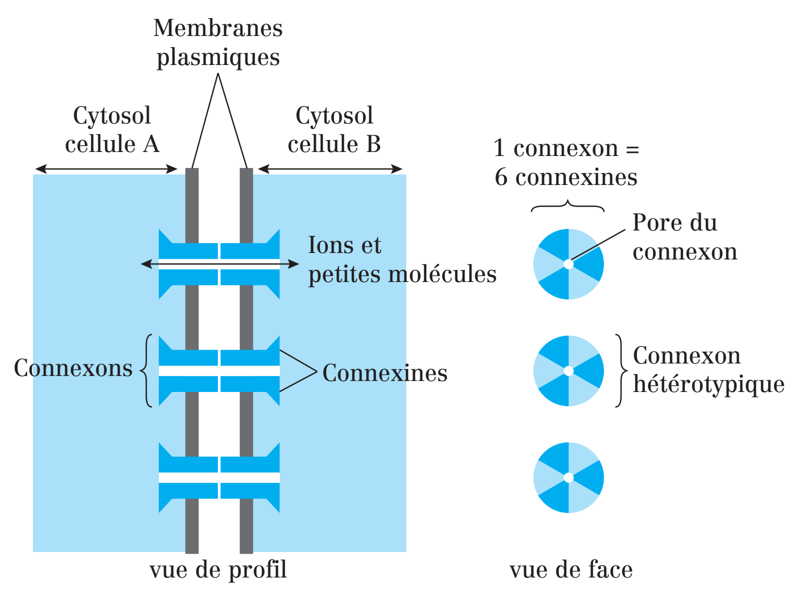


Fig. 57.1 : Morphologie d'un nexus

Remarque : Les connexons peuvent être **homotypiques** (composés uniquement d'un seul type de connexine) ou **hétérotypiques** (composés de plusieurs types de connexine).

2. Régulation de la perméabilité des nexus

Les canaux des nexus ne sont **pas ouverts en permanence**, mais oscillent entre l'état ouvert et fermé.
La perméabilité des nexus peut être régulée par **des signaux intracellulaires ou extracellulaires**.

a) Signaux intracellulaires

– **La diminution du pH cytosolique** (ou augmentation de la concentration cytosolique de H^+) réduit la perméabilité des nexus.
– **L'augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+}** réduit réversiblement la perméabilité des nexus. En effet, cette augmentation peut faire suite à une lésion cellulaire et nécessite la « déconnexion » (par fermeture des nexus) de cette cellule par rapport au reste des cellules saines du tissu.

b) Signaux extracellulaires

Exemple : **La dopamine**, un neurotransmetteur, réduit la perméabilité des nexus entre une classe de neurones rétiniens en réponse à l'augmentation de l'intensité lumineuse.

3. Fonctions des nexus

a) Dans les tissus contenant des cellules électriquement excitables

Exemples :

- Le **couplage électrique** des **cellules musculaires cardiaques** par les nexus permet la propagation rapide des potentiels d'action d'une cellule à l'autre.
- Le **couplage électrique** de cellules musculaires lisses de l'intestin permet leur synchronisation lors de la contraction et de l'établissement des mouvements péristaltiques.

b) Dans les tissus ne contenant pas de cellules électriquement excitables

Le **couplage métabolique** par les nexus permet de **coordonner le comportement individuel des cellules** de ces tissus, comme cela est illustré par l'exemple suivant.

Exemple : Dans le foie, en réponse à une hypoglycémie, le système nerveux sympathique libère un neurotransmetteur, la noradrénaline, à une partie seulement des cellules hépatiques.
Ces hépatocytes innervés sont métaboliquement connectés par des nexus aux autres hépatocytes non innervés qui pourront répondre de concert à la stimulation nerveuse médiée par la noradrénaline en dégradant du glycogène et libérant du glucose dans le sang pour faire remonter la glycémie.

Point cours

- Connaître la localisation et l'intérêt de l'existence des nexus.
- Connaître la structure d'un nexus et savoir expliquer la différence entre connexons et connexines.
- Savoir distinguer connexon homotypique et connexon hétérotypique.
- Connaître le diamètre du canal formé par le connexon et savoir les molécules pouvant, ou ne pouvant pas, le traverser.
- Connaître les signaux intra et extracellulaires à l'origine de la fermeture de ces canaux.
- Connaître les fonctions cellulaires des nexus.



Tableau récapitulatif sur les jonctions cellule/cellule

		Protéines d'adhésion	Éléments liés du cytosquelette	Protéines de liaison avec le cytosquelette	Fonction
Jonctions serrées = Jonctions étanches = Tight junctions = Zonula occludens		Claudine Occludine	Microfilaments d'actine	Protéine ZO	– Imperméabilité des épithéliums (contrôle du transport paracellulaire) – Marqueur de la polarité cellulaire
Jonctions d'ancrage	Jonctions adhérentes = Jonctions intermédiaires = Zonula adherens	Cadhérine	Microfilaments d'actine	Caténines Vinculine Actinine α	– Stabilité mécanique des épithéliums (maintien d'un réseau transcellulaire de microfilaments d'actine) – Développement embryonnaire – Maintien de la forme cellulaire
	Desmosomes = Macula adherens	Cadhérines desmosomales (desmogléine, desmocoline)	Filaments intermédiaires	Plakoglobines Desmoplakine	Stabilité mécanique des tissus (maintien d'un réseau transcellulaire de filaments intermédiaires)
Nexus = Jonctions communicantes = Gap junctions		Connexines	Aucun	Aucune	Couplages électrique et métabolique entre les cellules

Tableau récapitulatif sur les jonctions cellule/matrice extracellulaire

		Protéines d'adhésion	Éléments liés du cytosquelette	Protéines de liaison avec le cytosquelette	Fonction
Jonctions d'ancrage	Contacts focaux = Plaques d'adhérence	Intégrines	Microfilaments d'actine	Taline Vinculine Actinine α Vinculine	– Attachement des cellules à leur support (MEC) – Locomotion des cellules sur un support fixe
	Hémidesmosomes	Intégrines	Filaments intermédiaires	Plectine	– Attachement des cellules à leur support (MEC) – Distribution des forces de traction ou de cisaillement à travers l'épithélium

Les molécules d'adhésion

Chaque cellule exprime une combinaison de différentes molécules d'adhésion. Les différences quantitatives et qualitatives de l'expression des molécules d'adhésion par les cellules leur permettent de moduler finement les interactions qu'elles peuvent faire entre elles ou avec la matrice.

1. Classification des molécules d'adhésion

Ce sont en général des glycoprotéines transmembranaires classées en deux catégories :

- les **SAM** (*Substrat Adhesion Molecule*), responsables de **l'adhésion cellule/matrice**.
  Cette adhésion se fait par l'intermédiaire de certains **protéoglycanes transmembranaires**, mais aussi et surtout par l'intermédiaire des **intégrines**, une famille de récepteurs qui fixent la plupart des molécules matricielles.
- les **CAM** (*Cell Adhesion Molecule*), responsables de **l'adhésion intercellulaire.** Cette adhésion implique 4 classes de glycoprotéines : **cadhérines**, **molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines**, **sélectines** et **intégrines.**

(**Note :** Une même molécule peut jouer le rôle de CAM ou de SAM.)

2. Localisation des molécules d'adhésion

Les molécules d'adhésion sont retrouvées au niveau de régions très structurées de la membrane plasmique : les **jonctions intercellulaires** (cellule/cellule) et les **jonctions cellule/matrice**.

Ces molécules interviennent également dans les **mécanismes d'adhésion non jonctionnelle**.

On les retrouve donc aussi dans des régions d'organisation moins systématique où la membrane plasmique d'une cellule entre en contact avec une autre cellule ou avec des protéines matricielles.

3. Importance du calcium dans l'adhésion cellulaire

La plupart des molécules d'adhésion sont **calcium-dépendantes** car la **présence d'ions Ca^{2+} extracellulaires** est indispensable pour permettre leur fixation à une autre cellule ou à une molécule matricielle.

Seules les molécules d'adhésion de la famille des Immunoglobulines sont Ca^{2+} indépendantes.

Note : L'**EDTA**, très utilisé en culture cellulaire, est un agent chélateur qui piège les ions Ca^{2+} du milieu extracellulaire et provoque ainsi la dissociation des liaisons cellule/cellule et cellule/lame basale.

4. Fonctions des molécules d'adhésion

a) Rôle de communication entre la cellule et son environnement

La fixation de ligands sur les SAM et les CAM peut impliquer des changements de la morphologie et/ou du comportement de la cellule qui les exprime à sa surface.
C'est la **transduction mécano-chimique**.

b) Rôle dans l'embryogenèse

Les molécules d'adhésion assurent la migration des cellules le long de voies spécifiques, puis leur assignation à résidence dans un tissu donné. C'est l'**adhésion sélective**.
Le phénomène, également observé dans les tissus matures, joue un rôle dans le maintien actif de leur architecture et de leur intégrité.

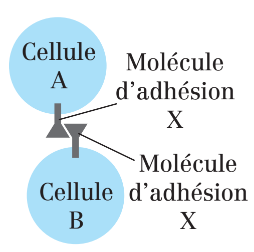
5. Mécanismes d'adhésion intercellulaire impliquant les molécules d'adhésion

Les liaisons intercellulaires peuvent se faire de deux façons :

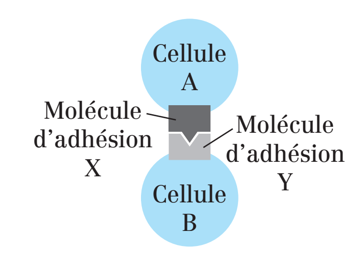
1) **Fixation homophile** : La molécule d'adhésion **X** portée par la **cellule A** se fixe sur la molécule **X portée** par la **cellule B** adjacente.

2) **Fixation hétérophile** : La molécule d'adhésion **X** portée par la **cellule A** se fixe sur la molécule **Y** portée par la **cellule B** adjacente (X et Y sont des molécules différentes).

Les molécules d'adhésion



Fixation homophile



Fixation hétérophile

Fig. 60.1 : Les deux mécanismes d'adhésion intercellulaire médiés par les molécules d'adhésion

Point cours

- Savoir différencier les CAM des SAM et connaître les molécules citées en exemple.
- Connaître localisation et fonctions des molécules d'adhésion.
- Connaître les molécules du cytosquelette avec lesquelles les molécules d'adhésion interagissent.
- Savoir souligner l'importance du calcium dans l'adhésion intercellulaire.
- Connaître les deux modes de fixation des molécules d'adhésion.

Les intégrines

Les intégrines sont une famille de glycoprotéines transmembranaires regroupant plus d'une vingtaine de membres.
Un ou plusieurs types d'intégrine sont exprimés à la surface de chaque type cellulaire.

1. Structure des intégrines

Ce sont des **hétérodimères** composés **d'une sous-unité** α **et d'une sous-unité** β **associées de façon non covalente.**

L'hétérodimère possède un **large domaine extracellulaire, une partie transmembranaire et un domaine intracellulaire.**

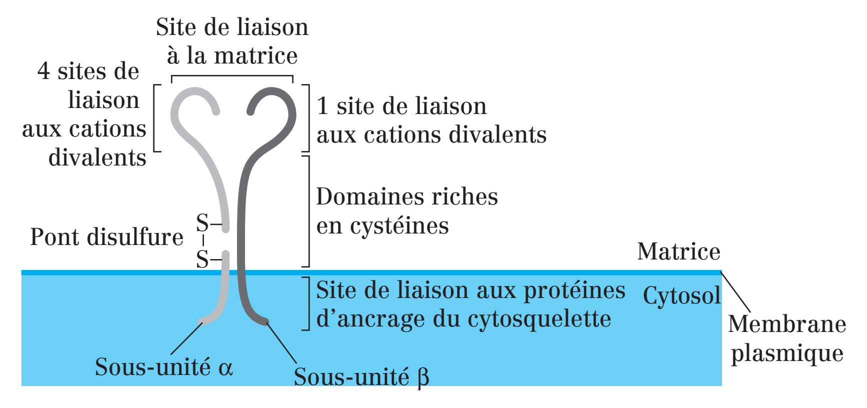


Fig. 61.1 : Structure de l'intégrine : un hétérodimère

• Le domaine extracellulaire fixe le ligand avec une faible affinité, qu'il s'agisse d'une **protéine matricielle** (collagène, fibronectine, laminine) ou d'une **protéine transmembranaire** exprimée à la surface d'une autre cellule (membre de la superfamille des Ig). Cette fixation est **dépendante du Ca^{2+} ou du Mg^{2+}** selon l'intégrine.

• La **sous-unité** α est composée de **2 chaînes peptidiques reliées par un pont disulfure** : une longue chaîne extracellulaire contenant 4 sites de liaison aux cations divalents et une petite chaîne transmembranaire.

• La **sous-unité β contient une seule chaîne**. Sa région extracellulaire contient un site de liaison aux cations divalents et une région répétitive riche en cystéines.
• La **région intracellulaire de la sous-unité** β fixe les filaments du cytosquelette (microfilaments d'actine pour la plupart des intégrines et filaments intermédiaires pour l'intégrine α6β4) par l'intermédiaire de protéines périphériques (taline, filamine, α-actinine pour les microfilaments d'actine et plectine pour les filaments intermédiaires).

2. Les familles d'intégrines

Chez l'Homme, **14 types de sous-unités** α **et 9 types de sous-unités** β ont été identifiées.

Les sous-familles d'intégrines sont désignées d'après leur type de sous-unité β :
– Les **sous-familles β1 et β3** sont surtout spécialisées dans l'adhésion **cellule/MEC**.
– La **sous-famille** β2 est spécialisée dans l'adhésion **intercellulaire** et est uniquement exprimée par les leucocytes.

Sous-famille	Localisation	Interaction avec
β1 *Au moins 12 membres connus*	Surface de presque toutes les cellules des vertébrés.	**La fibronectine** (cas de l'intégrine α5β1). **La laminine** (cas de l'intégrine α7β1).
β2 *Au moins 4 membres connus*	Surface des **leucocytes**.	**Protéines d'adhésion transmembranaires de la superfamille des Ig** exprimées à la surface des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins.
β3	Diverses cellules, dont les **plaquettes sanguines (thrombocytes).**	**Diverses protéines matricielles**, y compris le fibrinogène (protéine plasmatique de la coagulation).

Remarque :
• Les intégrines β2 **interviennent dans la réaction immunitaire** car elles **permettent l'adhésion ferme des leucocytes aux cellules endothéliales**, étape préliminaire indispensable au passage des leucocytes du secteur vasculaire vers les tissus infectés (*cf*. Diapédèse).

• La sous-famille des intégrines β2 appartient à **trois récepteurs d'adhésion connus : LFA-1, MAC-1 et gp150/95**, exprimés **sur les leucocytes** (lymphocytes, monocytes et polynucléaires).
• La sous-famille des intégrines β3 appartient à **deux récepteurs connus : β3 αV et β3 αIIb ou gpIIb.**

3. Fonctions des intégrines

a) Régulation de l'adhésion des cellules à la matrice

On trouve les intégrines **au niveau de jonctions cellule/matrice organisées** (points de contact focaux, hémidesmosomes) ou au **niveau de contacts non jonctionnels.**

L'adhésion des cellules à la MEC peut être régulée **par des signaux d'origine intracellulaire** par au moins deux mécanismes :
• en **modifiant le répertoire d'intégrines** exprimé par la cellule,
• en **régulant l'affinité des intégrines pour leurs ligands**. Dans ce cas, des signaux en provenance du cytosquelette et/ou du cytosol agissent en modifiant la conformation des sous-unités α ou β.

Exemple : l'activation des plaquettes consécutivement à la rupture d'un vaisseau sanguin conduit à la modification du domaine extracellulaire de leur **intégrine β3**. Ceci permet un pontage adhésif entre deux intégrines portées par les plaquettes sanguines. Elles participent ainsi au processus de coagulation en favorisant l'agrégation plaquettaire.

b) Activation de voies de signalisation intracellulaire

L'agrégation des intégrines au niveau des sites de contact cellule/matrice ou cellule/cellule peut activer des voies de signalisation intracellulaire. La plupart du temps, ces voies de signalisation peuvent :
• induire des **modifications dans l'organisation du cytosquelette** à proximité des sites de contact ;
• induire des **réponses cellulaires plus globales** pouvant impliquer ou non des **modifications de l'expression génique ;**
• être consécutives à la **coopération intégrines/récepteurs conventionnels** de signalisation pour activer certaines voies.

Ex : voie des Ras/MAP-kinase, dont l'activation par les récepteurs tyrosine-kinase (stimulés par les facteurs de croissance) et les intégrines, induit la

prolifération cellulaire. La **kinase FAK** (*Focal Adhesion Kinase*) est une tyrosine-kinase cytosplasmique impliquée dans l'activation des voies de signalisation intracellulaire par les intégrines.

Point cours

- Connaître précisément la structure des intégrines.
- Connaître les familles d'intégrines selon leur sous-unité β, leur localisation et les molécules avec lesquelles elles interagissent.
- Connaître les fonctions des intégrines dans la régulation de l'adhésion et dans la signalisation intracellulaire.

Les cadhérines

1. Structure des cadhérines

Les cadhérines sont des glycoprotéines transmembranaires, comportant **un court domaine cytoplasmique, un segment transmembranaire et un domaine extracellulaire** responsable de la **fonction d'adhésion**.

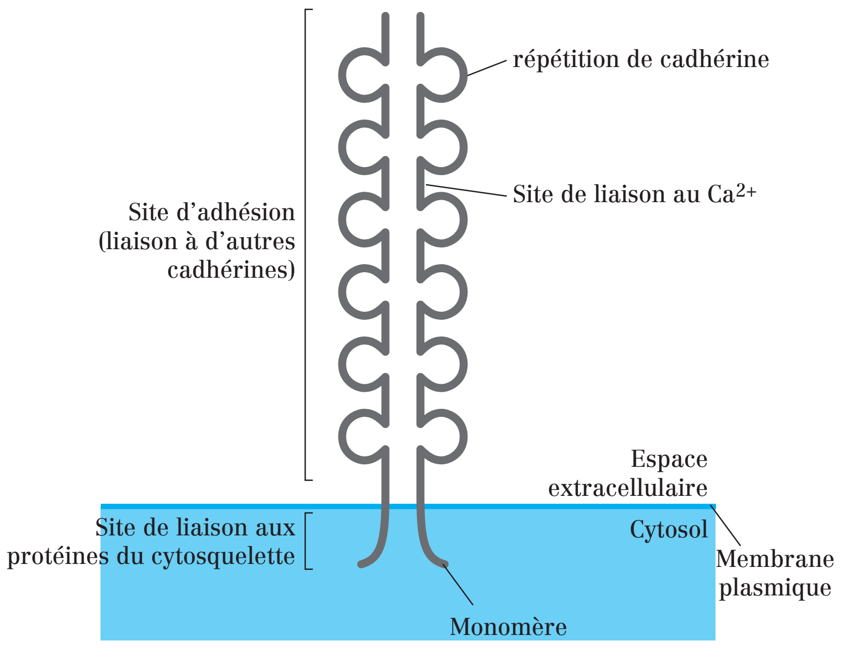


Fig. 62.1 : Structure d'un dimère de cadhérine

Le gros domaine transmembranaire contient **5 à 6 répétitions de cadhérine** dont la structure ressemble à celle des domaines des immunoglobulines. Ces répétitions sont séparées par des **sites de fixation du Ca^{2+}.**

2. Propriétés adhésives des cadhérines

Les cadhérines d'une même cellule s'assemblent par deux pour former des **homodimères**.

Le dimère d'une cellule se connecte à un dimère exprimé à la surface d'une cellule adjacente (interaction **homophile)** et l'assemblage se fait ensuite de proche en proche en formant une véritable « fermeture Éclair ».

Les cadhérines

La concentration de Ca^{2+} extracellulaire ($[Ca^{2+}]e$) module la conformation et les propriétés adhésives des cadhérines :

- **$[Ca^{2+}]e > 1$ mmol/L** : la partie extracellulaire se rigidifie et **l'adhésion cellulaire est possible.**
- **$[Ca^{2+}]e < 0,05$ mmol/L** : la partie extracellulaire se « ramollit », devient sensible à la dégradation par des enzymes protéolytiques et **l'adhésion cellulaire devient impossible**.

La région cytoplasmique des cadhérines entre **en interaction avec les filaments du cytosquelette** *via* des protéines d'ancrage.

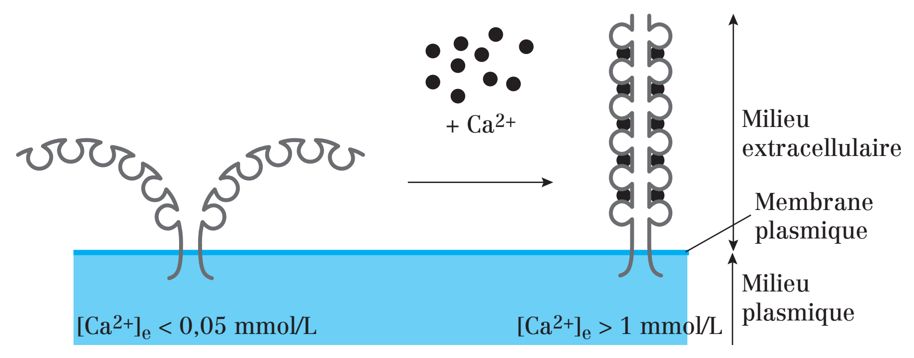


Fig. 62.2 : Modulation des propriétés adhésives des cadhérines par le Ca^{2+} extracellulaire

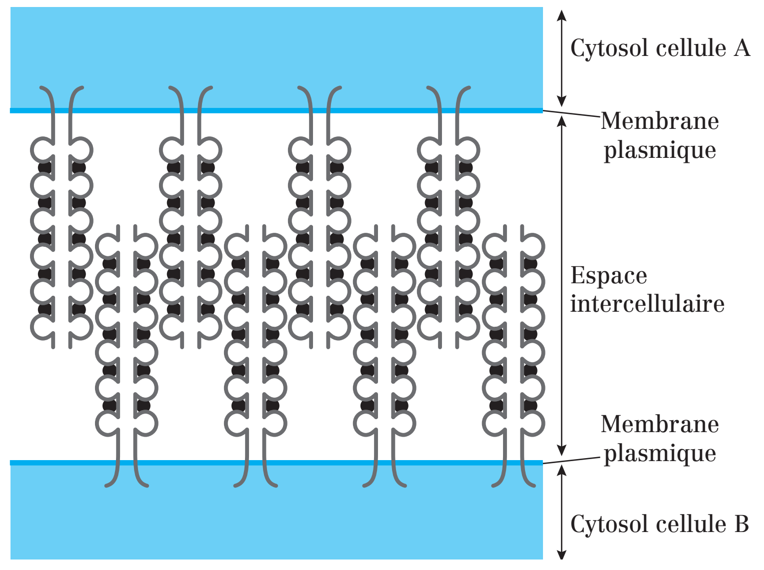


Fig. 62.3 : Fixation d'homodimères de cadhérines entre deux cellules voisines

3. Classification des cadhérines

a) Les cadhérines non classiques

Les plus connues sont les **cadhérines desmosomales**, présentes au niveau de jonctions cellule/matrice appelées **desmosomes**.
Elles regroupent les **desmogléines** (dsg 1, 2 et 3) et les **desmocollines** (dsc 1, 2 et 3).

b) Les cadhérines classiques

Il existe **au moins 8 formes différentes** de cadhérine, chacune étant codée par un gène différent. La lettre caractérisant chaque cadhérine rappelle le tissu dans lequel elle a été initialement caractérisée :

- E : épithélium
- N : tissu nerveux
- P : placenta
- M : muscle strié
- VE : endothélium (*Vascular Endothelium*)
- R : rétine
- K : rein (*Kidney*)
- OB : ostéoblaste

Remarque : Un type de cadhérine n'est **pas forcément spécifique d'un seul tissu**. Ex : la **E-cadhérine** est aussi exprimée dans certaines parties du cerveau, en plus des épithéliums.

4. Rôles des cadhérines

a) Renforcement de l'adhésion cellulaire par liaison au cytosquelette

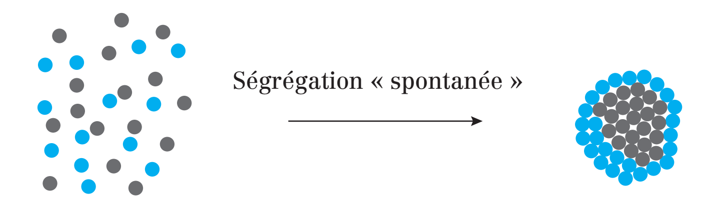
Au niveau des **jonctions adhérentes des cellules épithéliales :**

- Les **E-cadhérines** interagissent avec les **microfilaments d'actine** par l'intermédiaire de protéines d'ancrage : **caténines**.
- Les **cadhérines desmosomales (desmogléines et desmocolines)** interagissent avec les **filaments intermédiaires** de cytokératine *via* des protéines d'ancrage : **desmoplakine** et **plakoglobine**.

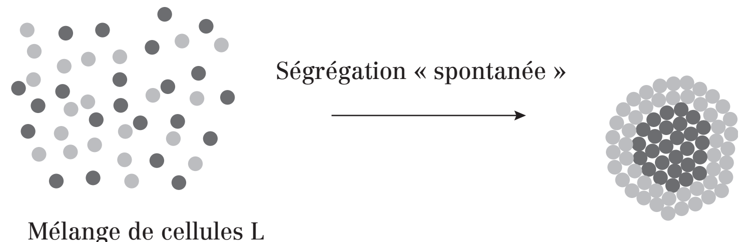
But de ces interactions : constituer des réseaux filamenteux intercellulaires possédant des propriétés **contractiles** (microfilaments d'actine) et des propriétés de **résistance** aux contraintes mécaniques (filaments intermédiaires).

b) Adhésion intercellulaire sélective

Les mécanismes de **liaison homophile entre les cadhérines** semblent être à l'origine du phénomène **d'adhésion sélective** : les différences qualitatives et quantitatives dans l'expression des cadhérines **influencent la ségrégation et la disposition des cellules dans les tissus.**



Mélange de cellules L
transfectées avec le gène
de la E-cadhérine (gris foncé)
ou de la N-cadhérine (bleu)



Mélange de cellules L
transfectées avec le gène
de la E-cadhérine
l'exprimant en grande (gris foncé)
ou en petite (gris clair) quantité

Fig. 62.4 : Ségrégation cadhérine-dépendante des cellules
(Les cellules L non transfectées n'expriment pas de cadhérine.)

c) Rôle dans l'embryogenèse

Les **E-cadhérines** sont indispensables à l'étape de **compactage** qui a lieu au **stade 8 cellules** de l'embryogenèse chez la souris (des anticorps spécifiques dirigés contre les E-cadhérines inhibent cette étape).

Chez les vertébrés, **l'ordre chronologique** dans lequel les cellules embryonnaires expriment différentes cadhérines (ou combinaisons de cadhérines) **conditionne leur séparation de certains feuillets pour migrer** puis s'assembler et former de nouveaux feuillets.

Ex : Les cellules qui forment la crête neurale en se séparant de l'ectoderme cessent d'exprimer la E-cadhérine et commencent à exprimer d'autres cadhérines, dont la N-cadhérine.

Remarque : Cadhérines et cancer
Des défauts dans l'expression des cadhérines peuvent entraîner la cancérisation des cellules.
Ex : Les cellules tumorales d'origine épithéliale à haut pouvoir métastasique expriment moins de E-cadhérine que les cellules normales. Les cellules concernées adhèrent moins à leur tissu d'origine et passent plus facilement dans la circulation sanguine qui les conduit vers d'autres tissus où elles pourront s'installer.

Point cours

- Connaître précisément la structure des cadhérines.
- Connaître les propriétés adhésives des cadhérines : interaction homophile des cadhérines et importance de la concentration en calcium sur leur conformation et sur l'adhésion.
- Connaître la classification et les types de cadhérines.
- Connaître les rôles des cadhérines.

Les sélectines

1. Structure des sélectines

Les **sélectines** sont des protéines transmembranaires.

– **Leur extrémité extracellulaire** comporte un **domaine lectine** capable de se lier à un oligosaccharide spécifique exprimé à la surface d'une autre cellule. Cet oligosaccharide peut être la partie glycosylée d'une glycoprotéine ou d'un glycolipide.
– La liaison entre le domaine lectine et l'oligosaccharide est **calcium-dépendante** et de nature **hétérophile**.
– **Le domaine cytosolique** des sélectines se lie aux **microfilaments d'actine** par des protéines d'ancrage qui sont encore mal caractérisées.

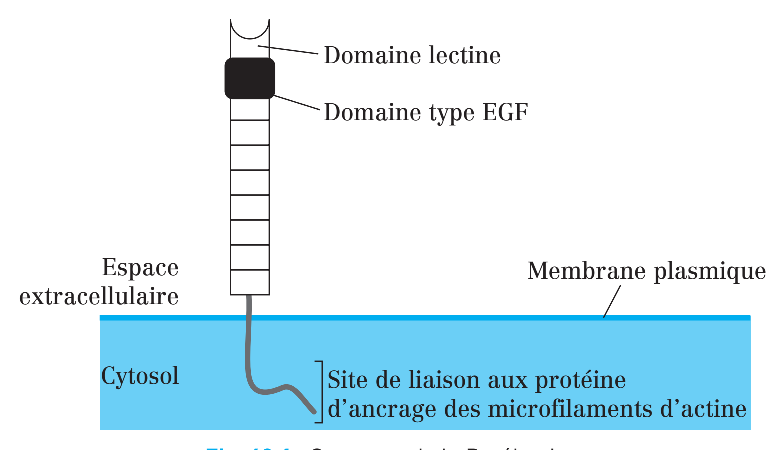


Fig. 63.1 : Structure de la P-sélectine

2. Les trois types de sélectines

On distingue au moins trois types de sélectines :

– la **P-sélectine**, exprimée par les plaquettes sanguines et les cellules endothéliales localement activées par une réponse inflammatoire ;
– la **E-sélectine**, exprimée par les cellules endothéliales activées ;
– la **L-sélectine,** exprimée par les leucocytes.

L'expression de la P- et de la E-sélectine n'est donc pas constitutive mais transitoire car elle est provoquée par l'activation des cellules.

3. Fonctions des sélectines dans la diapédèse des leucocytes

En collaborant avec les **intégrines β2** décrites précédemment, les sélectines jouent un **rôle dans la réaction immunitaire** contre les infections.

À proximité des tissus infectés, les **cellules endothéliales** activées expriment des **E-sélectines** qui reconnaissent spécifiquement des oligosaccharides spécifiques de la surface des leucocytes.

L'affinité de la liaison sélectine/oligosaccharise étant faible, il en résulte une liaison leucocyte/cellule endothéliale relativement lâche ne faisant que **ralentir les leucocytes le long de l'endothélium.**

Les leucocytes activent alors leurs **intégrines β2** qui reconnaissent un ligand spécifique exprimé à la surface des cellules endothéliales (**ICAM :** *Inter-Cellular Adhesion Molecule*).

Conséquence : fixation forte des lymphocytes sur les cellules endothéliales, qui sera suivie par la migration des leucocytes entre deux cellules endothéliales : c'est **la diapédèse.**

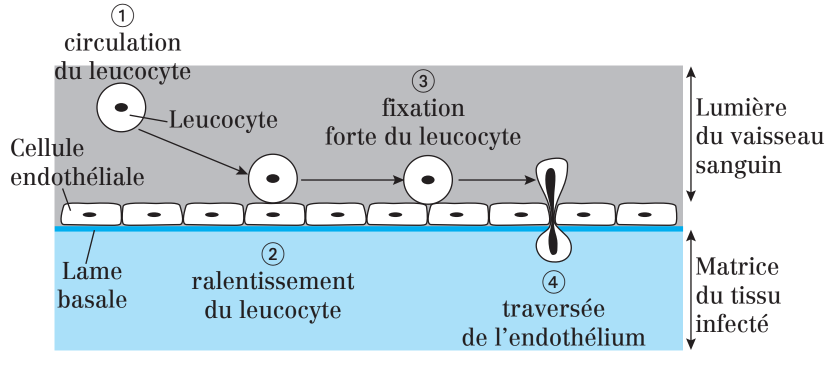


Fig. 63.2 : Diapédèse des leucocytes

La diapédèse des leucocytes est le processus par lequel les leucocytes passent du flux sanguin vers la matrice extracellulaire en traversant l'endothélium vasculaire et la lame basale.

Point cours

- Connaître précisément la structure des sélectines.
- Savoir en particulier la définition et les rôles d'un domaine lectine.
- Connaître les trois types de sélectine.
- Savoir décrire le rôle des sélectines dans la diapédèse des leucocytes.

Les protéines d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines

1. Les protéines de la superfamille des immunoglobulines

Les protéines de la superfamille des immunoglobulines se répartissent en 3 grands groupes fonctionnels :

- les **anticorps ou immunoglobulines**, protéines clés de la réponse immunitaire ;
- **les récepteurs aux facteurs de croissance** ;
- les **protéines d'adhésion**, traitées dans cette fiche.

Les protéines d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines ne se lient pas au cytosquelette.

2. Les N-CAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*)

La **molécule d'adhésion aux neurones** ou **N-CAM** (*Neural Cell Adhesion Molecule*) est une des protéines d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines les mieux étudiées. Il en existe au moins 20 différentes.

Les N-CAM sont relativement **ubiquitaires** car elles sont exprimées par la plupart des cellules nerveuses et par d'autres types cellulaires (myocytes striés squelettiques, cellules endocrines du pancréas, cellules hématopoïétiques…).

Il existe plusieurs formes membranaires de N-CAM mais toutes ont en commun de présenter un **domaine extracellulaire formé de 5 domaines homologues à ceux des immunoglobulines**, chacun étant stabilisé par un pont disulfure intrachaîne.
Les N-CAM de cellules adjacentes font des interactions **homophiles** par un mécanisme **indépendant du Ca^{2+}**.

Les N-CAM jouent un rôle dans :

- les **adhésions intercellulaires** neurone/neurone, neurone/cellule gliale ou neurone/cellule musculaire ;
- **l'embryogenèse du système nerveux** (migration des neurones, mise en place des prolongements neuronaux et des synapses) ;
- la **transduction de signaux** à l'intérieur des cellules.

Certaines N-CAM sont très riches en acides sialiques et portent donc une grande quantité de charges négatives. Cette propriété confère à ces N-CAM des **propriétés répulsives.**

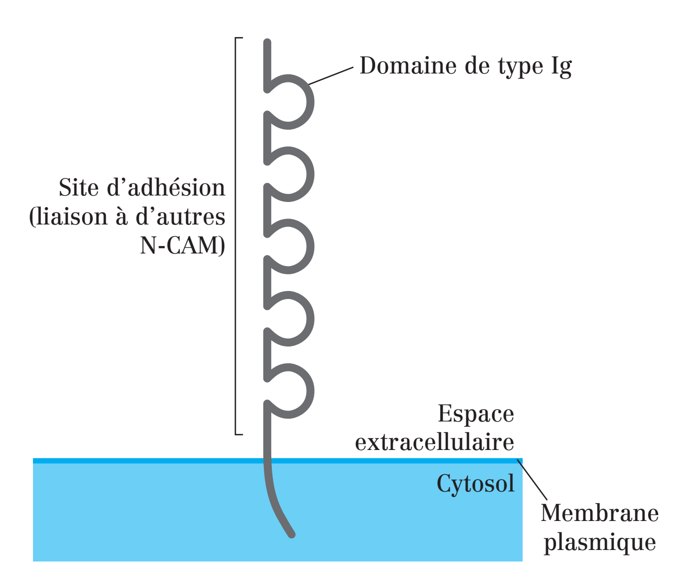


Fig. 64.1 : Structure des N-CAM

3. Les ICAM (*intercellular adhesion molecules*)

Les **ICAM** sont exprimées par les cellules endothéliales et font des **liaisons hétérophiles** avec les **intégrines** β**2** exprimées par les leucocytes lors du phénomène de diapédèse déjà décrit.

Point cours

- Connaître les trois types de molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines.
- Connaître précisément la structure des N-CAM.
- Connaître le mode d'interaction et les rôles des N-CAM.
- Connaître les ICAM, leur origine et leur mode d'interaction.

Tableau récapitulatif sur les molécules d'adhésion

Molécules d'adhésion cellule/cellule (CAM)

Molécules d'adhésion	Exemple	Caractère Mg- ou Ca-dépendant	Liaison avec le ligand extracellulaire	Liaison avec le cytosquelette	Distribution et localisation cellulaire	Fonction
Intégrines	Type β2	Oui	Hétérophile (avec les ICAM des cellules endothéliales)	Filaments d'actine	– Leucocytes – Zones d'adhésion non jonctionnelle	Diapédèse des leucocytes
Cadhérines	Cadhérines classiques (E, N, P, M, VE, R, K et OB)	Oui	Homophile	Filaments d'actine (*via* les caténines)	Jonctions adhérentes	– Liaison au cytosquelette – Sélectivité de l'adhésion cellulaire – Embryogenèse
	Cadhérines desmosomales (desmogléine, desmocoline)	Oui	Homophile	Filaments intermédiaires (via la desmoplakine et la plakoglobine)	Desmosomes	
Sélectines	L, E et P	Oui	Hétérophile (avec des motifs oligosaccharidiques)	Filaments d'actine	– Leucocytes et cellules endothéliales – Zones d'adhésion non jonctionnelle	Diapédèse des leucocytes

Cours

Molécules d'adhésion cellule/cellule (CAM)

Molécules d'adhésion	Exemple	Caractère Mg- ou Ca-dépendant	Liaison avec le ligand extracellulaire	Liaison avec le cytosquelette	Distribution et localisation cellulaire	Fonction
Membre de la famille des Ig	N-CAM	Non	Homophile	Non renseigné	– Cellules nerveuses, musculaires, pancréa-tiques, hématopoïé-tiques – Zones d'adhésion non jonctionnelle	– Adhésions neurone/neurone, neurone/cellule gliale ou neurone/cellule musculaire – Embryo-genèse du système nerveux – Trans-duction de signaux à l'intérieur des cellules
	ICAM	Non	Hétérophile (avec les intégrines β2 des leu-cocytes)	Non renseigné	– Cellules endothé-liales – Zones d'adhésion non jonctionnelle	Diapédèse des leucocytes

Molécules d'adhésion cellule/matrice (SAM)

Molécules d'adhésion	Exemple	Caractère Mg- ou Ca-dépendant	Liaison avec le ligand extracellulaire	Liaison avec le cytosquelette	Distribution et localisation cellulaire	Fonction
Intégrines	Type β3	Oui	Hétérophile (avec le fibrinogène)	Filaments d'actine	Plaquettes sanguines	Coagulation sanguine
	Type β1	Oui	Hétérophile (avec la fibronectine et la laminine)	Filaments d'actine	– Presque toutes les cellules des vertébrés – Plaques d'adhésion	– Adhésion cellule/matrice – Transduc-tion méca-nochimique
	α6β4	Oui	Hétérophile (avec la laminine)	Filaments intermé-diaires (*via* la plectine)	Hémidesmo-somes	
Protéo-glycanes membranaires	Syndécane	Non	Hétérophile (avec des molécules matricielles)	Filaments d'actine	– Fibro-blastes et cellules épithéliales – Zones d'adhésion non jonc-tionnelle	

Formule concours Jonctions cellulaires

1. Concernant les jonctions :

A. Ce sont des domaines membranaires spécialisés, souvent en contact avec le cytosquelette
B. Seules les cellules épithéliales possèdent des jonctions
C. Toutes les jonctions sont des zones d'adhésion intercellulaire
D. Les zonulas forment une bande continue autour des cellules
E. Les desmosomes sont des jonctions d'ancrage intercellulaires

2. Les jonctions serrées :

A. sont des maculas
B. sont localisées au pôle apical des cellules épithéliales polarisées
C. sont reliées aux filaments intermédiaires de cytokératine par l'intermédiaire des protéines périphériques de la famille ZO
D. sont caractérisées par la présence de brins de scellement composés de cadhérine
E. sont composées, entre autres, de protéines à 4 domaines transmembranaires : les claudines et les occludines

3. Les jonctions adhérentes :

A. sont des jonctions d'ancrage intercellulaires
B. sont des zonulas caractéristiques des cellules épithéliales polarisées
C. sont reliées aux filaments protéiques du cytosquelette
D. sont composées de protéines d'adhésion : les cadhérines
E. participent à la formation de réseaux contractiles de microfilaments d'actine, dont le rôle est crucial pendant le développement embryonnaire

4. Concernant les desmosomes :

A. Ce sont des maculas
B. Ils assurent la liaison entre deux cellules
C. Ils sont reliés aux filaments intermédiaires de cytokératine dans les cellules cardiaques
D. Leurs protéines d'adhésion sont des cadhérines desmosomales : plakoglobine et desmoplakine
E. Ils perdent leur intégrité chez les sujets atteint de pemphigus

5. Les contact focaux :

A. sont retrouvés au niveau des jonctions myotendineuses
B. interviennent dans la migration cellulaire
C. sont des maculas responsables de l'adhésion des cellules à la matrice
D. sont composés d'intégrines
E. sont reliés à des microfilaments d'actine disposés en faisceaux serrés grâce à la fimbrine

6. Les hémidesmosomes :

A. ont une structure très proche de celle des desmosomes et sont composés des mêmes molécules d'adhésion
B. sont des maculas présentes au pôle apical des cellules épithéliales polarisées
C. sont responsables de l'adhésion des cellules à la matrice
D. sont reliés aux filaments intermédiaires
E. sont composés d'une plaque cytosolique dense contenant une protéine d'ancrage : la plectine

7. Concernant les nexus :

A. Ce sont des jonctions intercellulaires retrouvées uniquement dans des tissus contenant des cellules électriquement excitables
B. Ce sont des maculas composées de plusieurs canaux aqueux : les connexons
C. Chaque connexon est composé de 4 protéines à 6 domaines transmembranaires : les connexines
D. Les nexus assurent un couplage électrique permanent entre les cellules musculaires cardiaques qu'ils relient car ils permettent le passage d'ions d'un cytosol à l'autre
E. Les variations de la concentration cytosolique de Ca^{2+} et d'H^{+} ont un effet sur la perméabilité des connexons

8. Concernant le rôle des jonctions :

A. Les nexus contrôlent la perméabilité des épithéliums
B. Les jonctions serrées facilitent la diffusion latérale des protéines entre le pôle basal et le pôle apical des cellules épithéliales polarisées
C. Toutes les jonctions d'ancrage sont reliées au cytosquelette et permettent aux tissus de résister aux contraintes mécaniques
D. Les jonctions serrées contrôlent directement le transport para-cellulaire
E. Les jonctions intermédiaires participent au maintien de la forme des cellules épithéliales polarisées

9. Soient les jonctions suivantes :

A. Nexus
B. Desmosome
C. Jonction serrée
D. Jonction adhérente
E. Contact focal

1) Laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) jonction(s) intercellulaire(s) ?
2) Laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) jonction(s) d'ancrage ?
3) Laquelle (lesquelles) est (sont) reliée(s) à des microfilaments d'actine ?
4) Laquelle (lesquelles) est (sont) reliée(s) à des filaments intermédiaires ?

10. Concernant les molécules d'adhésion :
- **A.** Les CAMs (cell adhesion molecule) sont des molécules responsables de l'adhésion cellule/matrice : Elles englobent notamment les intégrines et les protéoglycanes
- **B.** Les molécules d'adhésion sont présentes uniquement dans des zones spécialisées de la membrane plasmique appelées jonctions
- **C.** Toutes les molécules d'adhésion sont Ca^{2+}– dépendantes, ce qui explique l'utilisation fréquente de l'EDTA pour la préparation de suspensions cellulaires
- **D.** Les molécules d'adhésion interviennent dans la transduction mécano-chimique
- **E.** Les CAMs font des liaisons homophiles tandis que les SAMs (susbtrate adhesion molecule) font des liaisons hétérophiles

11. Concernant les intégrines :
- **A.** C'est une famille de protéines contenant des SAMs et des CAMs
- **B.** Ce sont des glycoprotéines homodimériques
- **C.** Elle font des interactions hétérophiles de faible affinité avec leur ligand
- **D.** La partie cytosolique de leur sous-unité β fixe directement les filaments protéiques du cytosquelette
- **E.** La partie extracellulaire de leur sous-unité α fixe des ions Ca^{2+} ou Mg^{2+}

12. Concernant les intégrines :
- **A.** Les intégrines β2 sont exprimées à la surface des cellules endothéliales
- **B.** Les intégrines β1 font des interactions hétérophiles avec des protéines matricielles
- **C.** Les intégrines β3 sont exprimées à la surface des plaquettes et interagissent avec le fibrinogène
- **D.** Les intégrines β1 jouent un rôle dans la coagulation sanguine
- **E.** Les ICAMs (intercellular adhesion molecule) sont des intégrines β2 jouant un rôle dans la diapédèse

13. Les cadhérines :
- **A.** font des interactions homophiles
- **B.** forment des homodimères
- **C.** possèdent des « domaines immunoglobulines » et des sites de fixation pour les ions Ca^{2+} dans leur région extracellulaire
- **D.** permettent aux cellules d'adhérer à la matrice
- **E.** se lient aux microtubules par l'intermédiaire des caténines

14. Concernant les cadhérines :
- **A.** Toutes les cadhérines sont codées par un gène unique
- **B.** Les E-cadhérines sont des cadhérines classiques interagissant avec les microfilaments d'actine : elles sont retrouvées dans les jonctions serrées
- **C.** Les desmocolines sont des cadhérines desmosomales interagissant avec les filaments intermédiaires

D. Le phénomène d'adhésion sélective entre cellules de même type est dû au caractère homophile des liaisons cadhérine/cadhérine
E. L'expression de E-cadhérine est plus élevée dans les cellules épithéliales cancéreuses à haut pouvoir métastasique que dans les cellules normales

15. Concernant les sélectines :
A. Leur extrémité cytosolique contient un domaine lectine ayant une affinité pour des séquences oligosaccharidiques
B. Ces sont des CAM faisant des interactions hétérophiles Ca^{2+}-dépendantes
C. Elles interagissent directement avec les microfilaments d'actine
D. Ce sont des molécules d'adhésion caractéristiques des jonctions intermédiaires
E. La L-sélectine est exprimée par les cellules endothéliales activées

16. Concernant les molécules d'adhésion de la superfamille des immunoglobulines (Ig-CAM) :
A. Ce sont des CAM Ca^{2+}-indépendantes
B. Elles font toutes des interactions homophiles
C. Aucune d'entre elles ne se lie au cytosquelette
D. Les N-CAM (neural cell adhesion molecule) sont des Ig-CAM spécifiques des cellules nerveuses
E. Les ICAM sont des Ig-CAM exprimées à la surface des cellules endothéliales lors de la diapédèse

17. Concernant la diapédèse des leucocytes :
A. La diapédèse des leucocytes est un des mécanismes participant à la réaction immunitaire se mettant en place lorsqu'un tissu est infecté
B. Lors de la diapédèse, les leucocytes traversent la lame basale, puis l'endothélium
C. La migration des leucocytes, depuis la circulation sanguine jusqu'à la matrice extracellulaire des tissus, nécessite leur fixation forte sur les cellules endothéliales
D. Les cellules endothéliales proches des tissus infectés expriment des ICAM reconnues par les intégrines β2 des leucocytes
E. Les E-sélectines exprimées à la surface des cellules endothéliales se lient de manière spécifique à des oligosaccharides exprimés à la surface des leucocytes.

Corrigés formule concours
Jonctions cellulaires

1. **Réponses : A D et E**

B Les cellules épithéliales ne sont pas les seules à posséder des jonctions.

C Les jonctions peuvent aussi être des zones d'adhésion entre les cellules et la matrice.

2. **Réponses : B et E**

A Les jonctions serrées sont des zonulas.

C Elles sont reliées aux microfilaments d'actine.

D Les brins de scellement sont composés de claudines et d'occludine.

3. **Réponses : A B C D et E**

4. **Réponses : A B et E**

C Ils sont reliés aux filaments intermédiaires de desmine dans les cellules cardiaques.

D Les cadhérines desmosomales sont la desmocoline et la desmogléine.

5. **Réponses : A B C et D**

E Les microfilaments d'actine associés aux contacts focaux sont disposés en faisceaux larges grâce à l'actinine α.

6. **Réponses : C D et E**

A Les protéines d'adhésion des hémidesmosomes sont les intégrines tandis que protéines d'adhésion des desmosomes sont les cadhérines desmosomales.

B Les hémidesmosomes sont localisés au pôle basal des cellules épithéliales polarisées.

7. **Réponses : B et E**

A Les nexus sont aussi retrouvés dans des tissus ne contenant pas de cellules électriquement excitables (ex : foie).

C Les connexines sont composées de 6 protéines à 4 domaines transmembranaires.

D Le couplage entre les cytosols n'est pas permanent car la perméabilité des nexus est variable.

8. **Réponses : C D et E**

A Les jonctions sérrées contrôlent la perméabilité des épithéliums.

B Les jonctions serrées empêchent la diffusion latérale des protéines entre le pôle basal et le pôle apical.

9. **1) Réponses : A B C et D**
2) Réponses : B D et E
3) Réponses : C D et E
4) Réponse : B

10. **Réponse : D**

A Les CAM sont responsables de l'adhésion cellule/cellule.
B Les molécules d'adhésion interviennent aussi dans les mécanismes d'adhésion non jonctionnelle.
C Certaines molécules d'adhésion sont Ca^{2+}–indépendantes (ex : famille des Ig).
E Certaines CAM peuvent faire des liaisons hétérophiles (ex : sélectines)

11. **Réponses : A C et E**

B Ce sont des glycoprotéines hétérodimériques car elles sont composées de 2 sous-unités différentes : α *et* β.
D Leur sous-unité β fixe indirectement les filaments protéiques du cytosquelette *via* des protéines d'ancrage (taline, filamine, actinine ou plectine).

12. **Réponses : B et C**

A Les intégrines β2 sont exprimées à la surface des leucocytes.
D Les intégrines β3 jouent un rôle dans la coagulation sanguine.
E Les ICAM (intercellular adhesion molecule) sont des protéines de la superfamille des immunoglobulines.

13. **Réponses : A B et C**

D Les cadhérines sont impliquées dans les liaisons cellule/cellule, et non cellule/matrice.
E Elles se lient aux microfilaments d'actine par l'intermédiaire des caténines.

14. **Réponses : C et D**

A Les cadhérines sont codées par des gènes différents.
B Les E-cadhérines sont retrouvées dans les jonctions intermédiaires.
E L'expression de E-cadhérine est moins élevée dans les cellules épithéliales cancéreuses à haut pouvoir métastasique que dans les cellules normales.

15. **Réponse : B**

A Le domaine lectine est situé dans la partie extracellulaire des sélectines.
C Elles interagissent avec les microfilaments d'actine *via* de protéines d'ancrage.
D Elles participent aux mécanismes d'adhésion non jonctionnelle.
E La L-sélectine est exprimée par les leucocytes.

16. **Réponses : A C et E**

B Les N-CAM font des interactions homophiles, mais les ICAM font des interactions hétérophiles.
D Les N-CAM ont une expression ubiquitaire.

17. **Réponses : A C D et E**

B Lors de la diapédèse, les leucocytes traversent l'endothélium, puis la lame basale.

67 Présentation de la matrice extracellulaire
68 La substance fondamentale
69 Les protéines fibreuses de la MEC
70 Les glycoprotéines d'adhésion
71 La lame basale
72 Dégradation des molécules de la matrice extracellulaire
73 Formule concours Matrice extracellulaire
74 Corrigé formule concours



8. Matrice extracellulaire

Présentation de la matrice extracellulaire (MEC)

1. Définition de la matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire est un **ensemble structuré de macromolécules** (protéines, polysaccharides) synthétisées par les cellules dans leur environnement immédiat.

Dans les tissus composant un organisme pluricellulaire adulte, tout ou partie de l'espace extracellulaire est occupé par la matrice extracellulaire (MEC).

2. Composition de la MEC

La MEC est composée par l'association de trois grandes classes de composants :

1) Des **protéines fibreuses** très volumineuses : les **fibres de collagène** et les **fibres élastiques**.

2) Des **glycoprotéines** moins volumineuses, permettant l'adhésion des différentes molécules de la MEC entre elles et l'adhésion entre les molécules de la MEC et les cellules : la **fibronectine** et la **laminine** sont les mieux connues.

3) Des **chaînes polysaccharidiques** de la famille des **glycosaminoglycanes (GAG)**, généralement liées de façon covalente à des protéines pour former des **protéoglycanes (PG)**.
Ces molécules piègent l'eau et constituent un gel hydraté : la **substance fondamentale.**

La variation des proportions de ces trois types de molécules conduit à des morphologies tissulaires différentes :
- **Dans les tissus conjonctifs (ex : tissus conjonctifs lâche, osseux, cartilagineux…)**, la trame formée par les molécules de la MEC est lâche et les cellules, éparpillées dans la MEC, peuvent s'y déplacer.
- **Dans les tissus épithéliaux**, les cellules y sont organisées en feuillets et reposent sur une MEC de faible épaisseur dont la trame est serrée : la **lame basale.**

Présentation de la matrice extracellulaire (MEC)

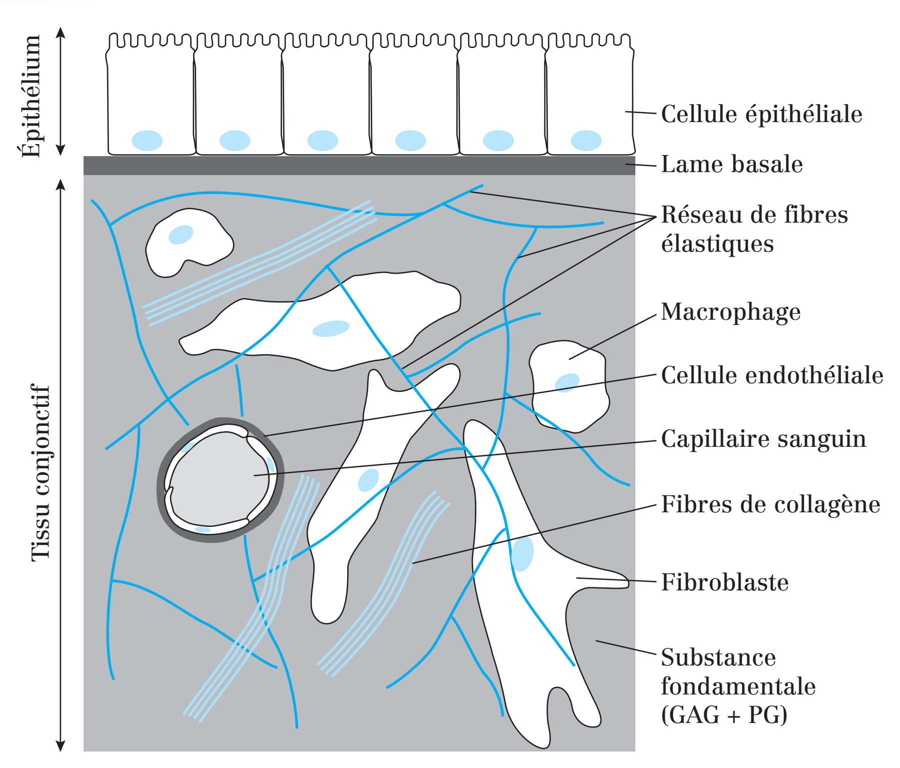


Fig. 67.1 : Illustration et disposition de la matrice extracellulaire sous un tissu épithélial

3. Synthèse des molécules de la MEC

La plupart des macromolécules de la MEC des tissus conjonctifs sont synthétisées par des cellules spécialisées : les **fibroblastes**.
Dans certains tissus conjonctifs spécifiques comme les os et le cartilage, ces fibroblastes sont appelés respectivement **ostéoblastes** et **chondroblastes**.

4. Adhésion des cellules à la matrice

Les cellules portent des **récepteurs spécifiques des macromolécules de la MEC** sur leur membrane plasmique : Les **SAM** (*Substrate Adhesion Molecule*), dont font partie les **intégrines**.
Ces récepteurs sont responsables de l'adhésion des cellules à la MEC.

5. Fonctions de la matrice

Fonctions de :

• **Soutien** (principalement), ce qui assure la cohésion des cellules et des tissus.

• **Résistance mécanique des tissus** aux forces de compression (grâce aux glycosaminoglycanes) et de traction (grâce aux collagènes fibrillaires et aux fibres élastiques).

• **Trame pour des dépôts minéraux** (ex : construction des os par accumulation de phosphate de calcium).

La MEC agit également sur le comportement des cellules qui entrent en contact avec elle et **influence leur forme, leur migration mais aussi leur survie, leur prolifération et leur développement.**

Le fait qu'une cellule ait besoin d'adhérer à la matrice pour croître et proliférer, voire même simplement survivre, est appelé **dépendance d'ancrage**. Ce dialogue entre la matrice et les cellules s'effectue par l'intermédiaire des SAM et porte le nom de **transduction mécanochimique**.

Point cours

– Connaître définition, composition, morphologie (en relation avec la localisation) de la matrice extracellulaire.
– Connaître les cellules productrices de la matrice extracellulaire.
– Connaître la signification, la localisation et la fonction des SAM.
– Connaître les fonctions de la matrice extracellulaire.

La substance fondamentale

1. Les glycosaminoglycanes (GAG)

a) Structure

Les GAG sont des polymères composés **d'unités disaccharides répétitives**. Les **disaccharides des GAG** ont la composition suivante :

- Le 1er **monosaccharide est un acide uronique** (acide D-glucuronique ou acide L-iduronique),
- Le 2nd **monosaccharide est aminé** (N-acétyl-D-glucosamine ou N-acétyl-D-galactosamine), et **souvent sulfaté.**

Les GAG sont des structures **linéaires, non ramifiées, rigides** et portant de **nombreuses charges négatives** (ceci lié à la présence de groupements sulfate et carboxyle).

Les GAG forment un **gel très hydraté** qui remplit la majeure partie de l'espace extracellulaire et qui permet à la MEC de **résister aux forces de compression**.

b) Les principaux glycosaminoglycanes

GAG	Disaccharide répété		Sulfates	Liaison avec protéine centrale	Distribution tissulaire
	Acide uronique	Sucre aminé			
Acide hyaluronique	Acide D-glucuronique	N-acétyl-D-glucosamine	Non	Non	Tissus conjonctifs ; Peau ; Corps vitré ; Cartilage ; Liquide synovial
Chondroïtine sulfate	Acide D-glucuronique	N-acétyl-D-galactosamine	Oui	Oui	Cartilage ; Cornée ; Os ; Peau ; Artères
Dermatane sulfate	Acide D-glucuronique ou Acide L-iduronique	N-acétyl-D-galactosamine	Oui	Oui	Peau ; Vaisseaux sanguins ; Cœur
Kératane sulfate	D-galactose	N-acétyl-D-glucosamine	Oui	Oui	Poumons ; Artères

Héparine*	Acide D-iduronique	N-acétyl-D-glucosamine	Oui	Oui	Poumon ; Foie ; Peau

Tableau 68.1 : Les principaux glycosaminoglycanes

*L'héparine n'est pas un GAG des tissus conjonctifs. Il est localisé dans les granules intracellulaires des mastocytes et inhibe la coagulation du sang.

2. Les protéoglycanes (PG)

a) Structure

Les protéoglycanes sont des molécules très hétérogènes constituées par l'assemblage d'une **protéine centrale**, ou ***core protein*****,** liée de manière covalente à des GAG (tous **à l'exception de l'acide hyaluronique**).

Cette liaison covalente implique la chaîne latérale d'une sérine de la protéine centrale et un **tétrasaccharide de liaison**.

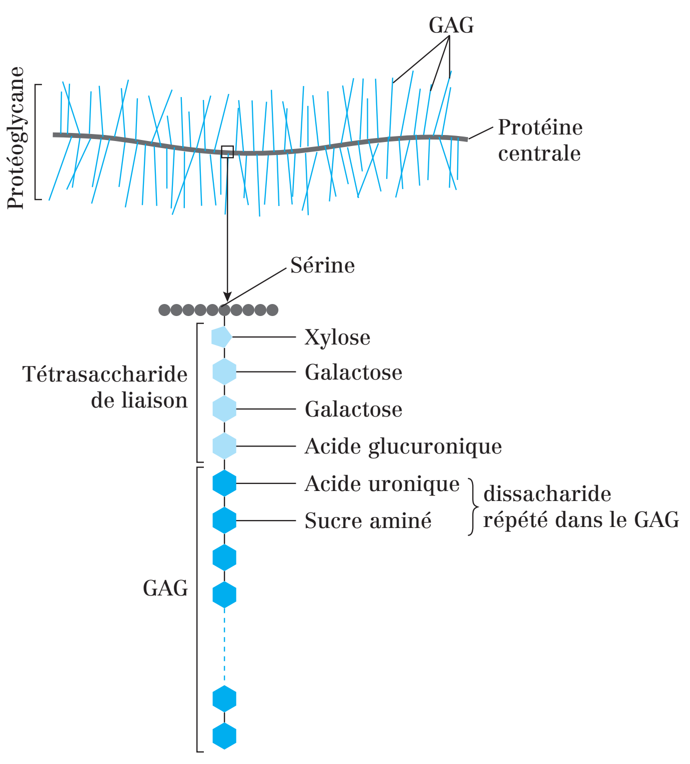


Fig. 68.1 : Modalité de liaison entre le GAG et la protéine centrale d'un PG

Les PG peuvent s'associer pour former des agrégats volumineux. C'est le cas des molécules **d'aggrecane**.

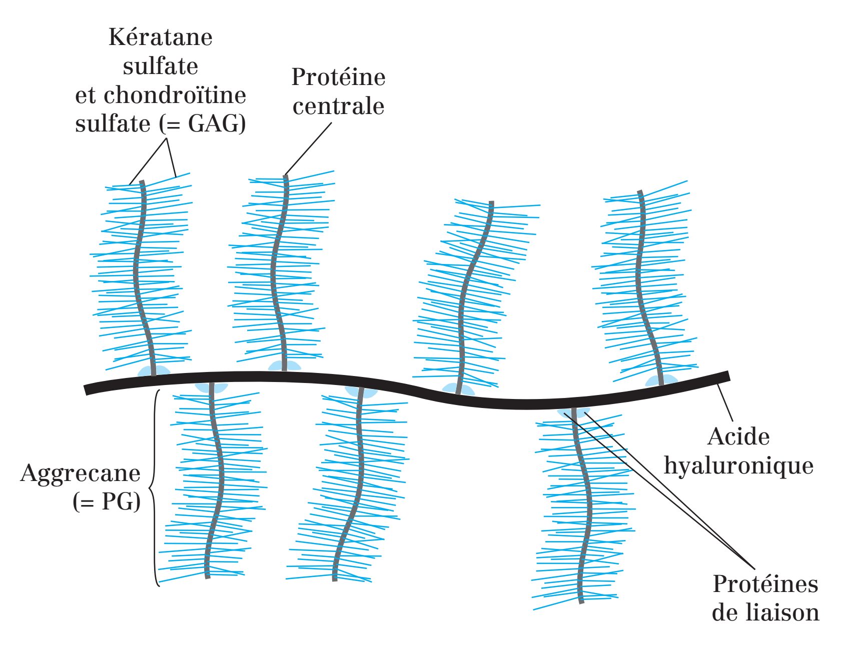


Fig. 68.2 : Agrégat d'aggrecane

Les molécules d'aggrecane, principal PG des tissus cartilagineux, se fixent latéralement sur une molécule d'acide hyaluronique. Deux protéines de liaison assurent la fixation non covalente de chaque molécule d'aggrecane à l'acide hyaluronique central.

b) Synthèse

La synthèse des protéoglycanes suit le schéma suivant :

- synthèse de la protéine centrale **dans le REG** ;
- **transfert vésiculaire** de la protéine centrale dans l'AG ;
- **fixation covalente** des tétrasaccharides de liaison sur les sérines ;
- **allongement** des séquences répétées de disaccharides par des **glycosyl-transférases** spécifiques ;
- **modification** de certains glucides (ex : épimérisation, sulfatation) ;
- **exocytose.**

c) Fonction des PG

Les GAG des PG forment des **gels dont la taille des pores et la densité de charges négative varient** en fonction de leur composition. Ceci leur confère les rôles suivants :

• **Rôle de tamis sélectif** pour **réguler les transports** de molécules ou de cellules en fonction de leur taille et de leur charge.

- **Rôle dans la communication cellulaire** : les PG peuvent **fixer les molécules de signalisation** sécrétées dans la matrice et augmenter ou inhiber leurs effets sur les cellules cibles. Ceci a été observé pour des facteurs de croissance comme le **FGF** (*fibroblast growth factor*) et le **TGF-β** (*transforming growth factor*-β) ou des **chimiokines** (molécules impliquées dans les processus inflammatoires).
- Les PG **se fixent également sur d'autres protéines matricielles**, comme des protéases ou des inhibiteurs de protéase, et **stimulent ou inhibent leur activité.**

d) Protéoglycanes membranaires

En plus des PG sécrétés dans la MEC, il existe aussi des PG **exprimés à la surface des cellules**. Ces PG **s'insèrent dans la membrane plasmique** de deux façons :
- soit par l'intermédiaire d'une **région hydrophobe** de leur protéine centrale ;
- soit par l'intermédiaire d'une **ancre GPI** (glycosylphosphatidylinositol).

Ce type de PG permet **l'adhésion des cellules à la matrice** et la **transduction mécanochimique**. C'est le cas des **syndécanes**, exprimés notamment à la surface des fibroblastes et des cellules épithéliales.

e) Quelques exemples de protéoglycanes

PG	Type de GAG	Nombre de GAG par protéine centrale	Observations
Aggrecane	Chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate	130	Forme des agrégats dans les cartilages
Perlecane	Héparane-sulfate	2-15	Structure la lame basale et contribue à son rôle de filtre
Syndécane	Chondroïtine-sulfate et héparane-sulfate	1-3	Est exprimé à la surface des fibroblastes et des cellules épithéliales.

Point cours

- Savoir décrire la structure d'un glycosaminoglycane.
- Connaître les principaux glycosaminoglycanes.
- Savoir décrire la structure d'un protéoglycane et connaître son mode de liaison avec la protéine centrale.
- Connaître les fonctions des protéoglycanes.
- Connaître l'existence et les fonctions des protéoglycanes membranaires.
- Connaître quelques exemples de protéoglycanes.

Les protéines fibreuses de la MEC

1. Les collagènes

a) Structure des collagènes

Les collagènes sont une famille de **protéines fibreuses longues et rigides**, présentes chez tous les animaux pluricellulaires. Chez les mammifères, ce sont les protéines les plus abondantes (environ le quart en terme de poids).

Ce sont des **super-hélices** formées de **3 chaînes polypeptidiques, appelées chaînes** α = hélices gauches avec 3 acides aminés par tour. Leur longueur peut atteindre 1 000 acides aminés et elles sont formées par la répétition du triplet **Glycine-X-Y** (où X est très souvent la proline et Y l'hydroxyproline). **Proline et glycine** sont deux acides aminés très importants pour la formation des triples hélices.

b) Types de collagène

Une **vingtaine de types** de collagènes différents ont été identifiés. Chaque type résulte de la **combinaison de 3 des 25 chaînes** α **différentes** répertoriées jusqu'à présent, chacune étant codée par un gène différent.
Certains types de collagènes sont composés de **2 ou 3 types de chaînes** α et d'autres composés d'un **seul type de chaîne** α. On en distingue ainsi 3 principales grandes familles :
- les collagènes **fibrillaires** ;
- les collagènes **associés aux fibrilles** ;
- les collagènes formant des **réseaux.**

Les collagènes fibrillaires

Les collagènes fibrillaires sont **responsables de la résistance aux forces de tension.**

Ils s'assemblent dans la matrice pour former des **fibrilles de collagène** dont le diamètre est compris entre **10 et 300 nm.** Les fibrilles peuvent s'assembler à leur tour pour former des fibres de collagène, visibles au microscope optique, dont le diamètre peut s'élever à plusieurs micromètres.
On distingue ainsi :
- **Le type I** : principal collagène de la peau et des os et représentant 90 % du collagène présent dans l'organisme.
- **Les types II, III, V et XI**, également retrouvés dans les tissus conjonctifs.

Les collagènes associés aux fibrilles

Cas des collagènes de **type IX et XII.**

Leur fonction est **probablement de relier les fibrilles entre elles et de relier les fibrilles aux autres composants** de la matrice.
Cette fonction suggère leur **rôle dans la détermination de l'organisation des fibrilles** dans la matrice, qui varie d'un tissu à l'autre.

Les collagènes formant des réseaux

Dans les lames basales, les collagènes de **type IV** s'assemblent en un **réseau souple de type feuillet multi-couches.**

Ces molécules sont **plus flexibles que les collagènes fibrillaires** car leur structure en triple hélice est interrompue en de nombreux points. Elles interagissent entre elles par leurs domaines terminaux et s'assemblent pour former une **structure régulière en filet à mailles lâches** qui sert de **charpente pour arrimer les autres molécules** de la lame basale.

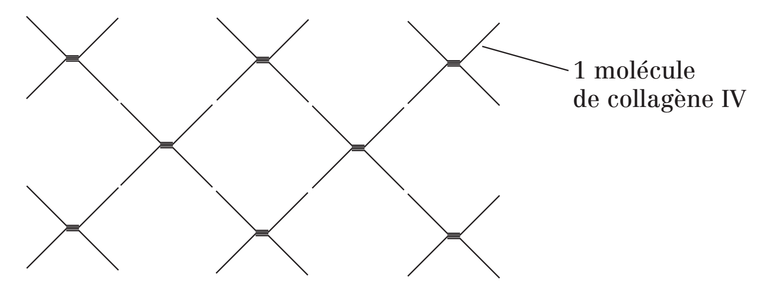


Fig. 69.1 : Association de molécules de collagène de type IV

c) Biosynthèse du collagène de type I

Les étapes de synthèse à l'intérieur des cellules sont celles de toutes les glycoprotéines exportées :

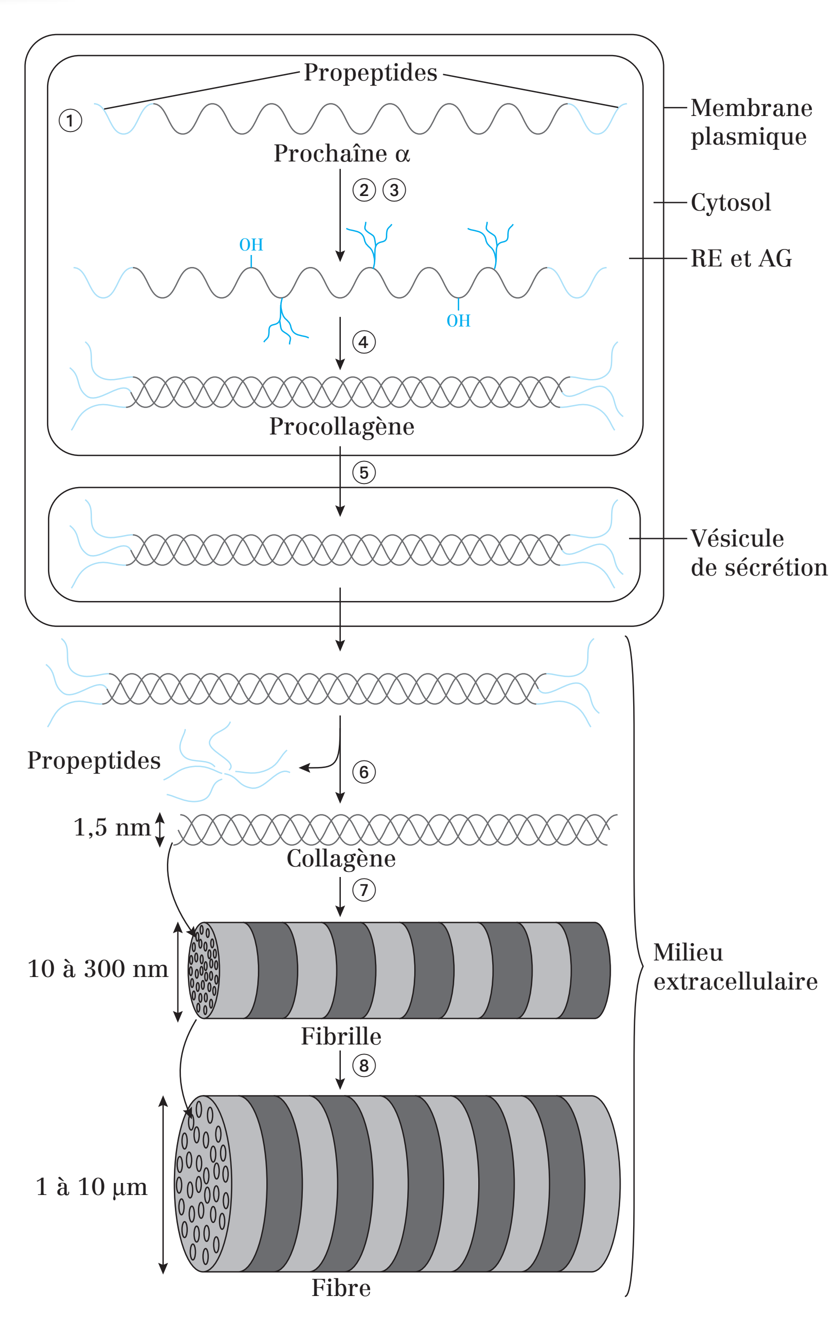


Fig. 69.2 : Biosynthèse du collagène de type I

1) Synthèse des chaînes pro-α dans le REG. Ce sont des précurseurs protéiques contenant le peptide signal d'adressage au RE à l'extrémité N-terminal, et des propeptides aux extrémités N- et C-terminaux.
2) Hydroxylation de résidus lysines et proline par des hydroxylases dans le REG (les fonctions OH des hydroxyprolines forment des liaisons H interchaînes qui stabilisent la triple-hélice).
3) N-glycosylation dans les REG et O-glycosylation dans l'AG.
4) Association de 3 chaînes α dans l'AG pour former les molécules de procollagène.
5) Exocytose du procollagène.
La maturation des fibrilles de collagène et l'assemblage des fibres se poursuit à l'extérieur de la cellule.
6) Clivage des propeptides N- et C-terminaux du procollagène par des protéases matricielles spécifiques. Ce clivage est nécessaire pour l'assemblage en fibrilles et n'a pas lieu pour les collagènes non fibrillaires. Le procollagène devient collagène.
7) Assemblage des molécules de collagène en fibrilles (décalage d'1/4 de leur longueur → aspect strié).
8) Assemblage des fibrilles de collagène en fibre.

La cohésion des fibrilles de collagène est **renforcée par la formation des liaisons croisées covalentes** (liaisons **entre Lys et OH-Lys**). Ces liaisons se font à l'intérieur de la molécule de collagène (entre les chaînes alpha) et entre les molécules de collagène.

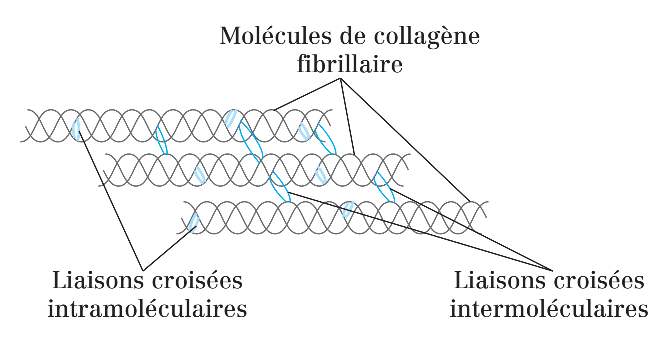


Fig. 69.3 : Liaisons croisées des fibrilles de collagènes

2. Les fibres élastiques

Elles sont **présentes en quantité importante dans la MEC des tissus soumis à de grandes variations de taille et de forme** comme la peau, les vaisseaux sanguins et les poumons.

Le principal composant des fibres élastiques est **l'élastine**, une protéine hydrophobe, non glycosylée, de 70 kDa.

Comme le collagène, l'élastine est **riche en proline et en glycine**. Cependant, elle contient **peu d'hydroxyproline et pas d'hydroxylysine.**

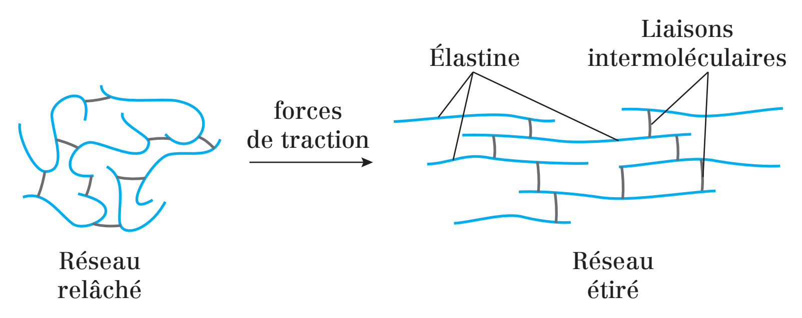


Fig. 69.4 : Réseau de molécules d'élastine

Les molécules d'élastine sont reliées entre elles par des liaisons covalentes entre les lysines et forment un réseau 3D capable de grandes variations de taille et de forme.

Le noyau d'élastine est recouvert d'une gaine de **microfibrilles** d'environ 10 nm de diamètre. Les microfibrilles sont composées de plusieurs glycoprotéines dont la **fibrilline** et la **fibuline**.

Dans les tissus en développement, les microfibrilles sont synthétisées avant l'élastine et **semblent guider la disposition de cette dernière** dans les fibres élastiques.

Les fibres élastiques sont aussi associées aux collagènes, ce qui limite l'ampleur de leur étirement et évite le déchirement tissulaire.

Point cours

- Savoir décrire la structure d'une molécule de collagène.
- Connaître les trois principales familles de collagène et leurs fonctions ainsi que les types impliqués.
- Connaître les étapes de la synthèse du collagène de type I.
- Connaître composition, fonction et localisation des fibres élastiques.

Les glycoprotéines d'adhésion

Les glycoprotéines d'adhésion ont la caractéristique de posséder de nombreux domaines de fixation : certains domaines sont **spécifiques d'autres molécules de la matrice** et d'autres ont une **affinité pour les SAM** exprimées à la surface des cellules.

Leur **rôle est d'organiser les molécules de la matrice et de faciliter l'ancrage des cellules** à la matrice.

1. La fibronectine

a) Structure de la fibronectine

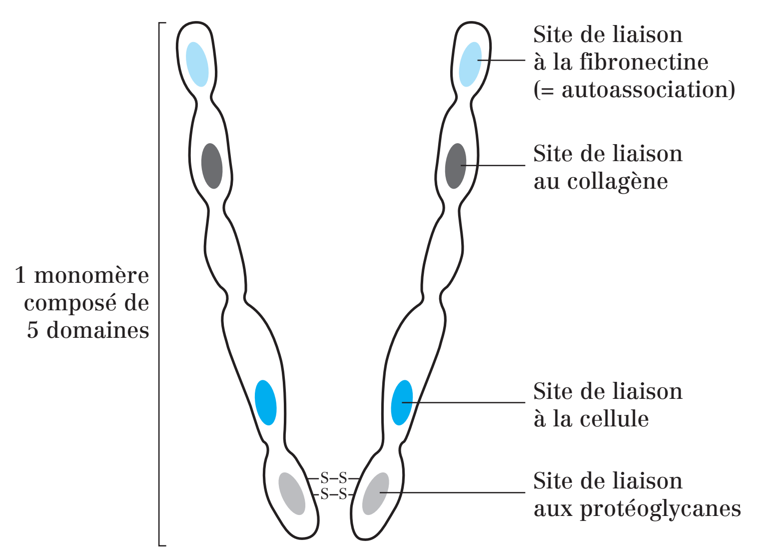


Fig. 70.1 : Structure d'un dimère de fibronectine

La fibronectine est une grosse protéine dimérique (220 kDa environ) dont les chaînes polypeptidiques, reliées par des ponts disulfure situés près de leur extrémité C-terminale, forment un V.

Chaque chaîne contient 5 à 6 domaines composés de petits modules répétés en série.

Chaque domaine contient des sites de liaison pour d'autres molécules de la MEC (ex : collagène, héparine) ou pour des molécules exprimées à la surface des cellules (ex : intégrine).

Les sites de fixation aux intégrines contiennent un type de module particulier appelé **répétition de type III de la fibronectine**. Ces modules contiennent une **séquence tripeptidique** spécifique **RGD** (Arg-Gly-Asp), déterminante dans le processus de fixation des cellules sur la fibronectine.

La **séquence RGD** a depuis été retrouvée dans de nombreuses protéines matricielles et y joue le même rôle.

b) Isoformes de la fibronectine

Les différentes isoformes de la fibronectine sont codées par le même gène et résultent de l'épissage alternatif de l'ARNm.

La fibronectine soluble

Il s'agit de la **fibronectine plasmatique**. C'est la seule fibronectine parmi les autres isoformes qui ne s'assemble pas en fibrilles. Elle circule dans le sang où elle **favorise la coagulation, la cicatrisation et la phagocytose.**

La fibronectine fibrillaire

La plupart des isoformes de la fibronectine se rassemblent pour former des **fibrilles hautement insolubles retrouvées à la surface des cellules et dans la matrice**.

L'orientation des fibrilles de fibronectine de la matrice est étroitement liée à celle des microfilaments d'actine à l'intérieur des cellules qui les synthétisent (ex : fibroblastes).

Les **SAM** exprimées à la surface des cellules sécrétant la fibronectine semblent jouer un rôle dans l'organisation du cytosquelette et celle de la matrice. Cette influence est réciproque comme en témoignent les observations faites sur des fibroblastes transformés.
Ces cellules cancéreuses sécrètent moins de fibronectine que les cellules normales et adoptent une morphologie et un comportement différents lorsqu'elles sont en culture : elles adhèrent moins, s'arrondissent et présentent des anomalies dans l'organisation de leur cytosquelette d'actine (ces particularités observées en culture expliquent sans doute en partie leur propension à former des métastases *in vivo*).

c) Fonctions de la fibronectine fibrillaire

La fibronectine :
- **favorise l'adhésion** des cellules à la matrice ;
- joue un **rôle dans le guidage des mouvements cellulaires** au cours de l'embryogenèse.

2. La laminine

La laminine est une glycoprotéine de grande taille (850 kDa environ), spécifique de la lame basale. Elle est constituée de 3 chaînes (α, β et γ) reliées par des ponts disulfure. Ces 3 chaînes sont enroulées de façon à former une structure en croix. Il existe plusieurs isoformes de laminine, chacune étant formée par la combinaison des différentes chaînes α, β et γ (5 types de chaînes α, 3 types de chaînes β et 3 types de chaînes γ ont été identifiés).

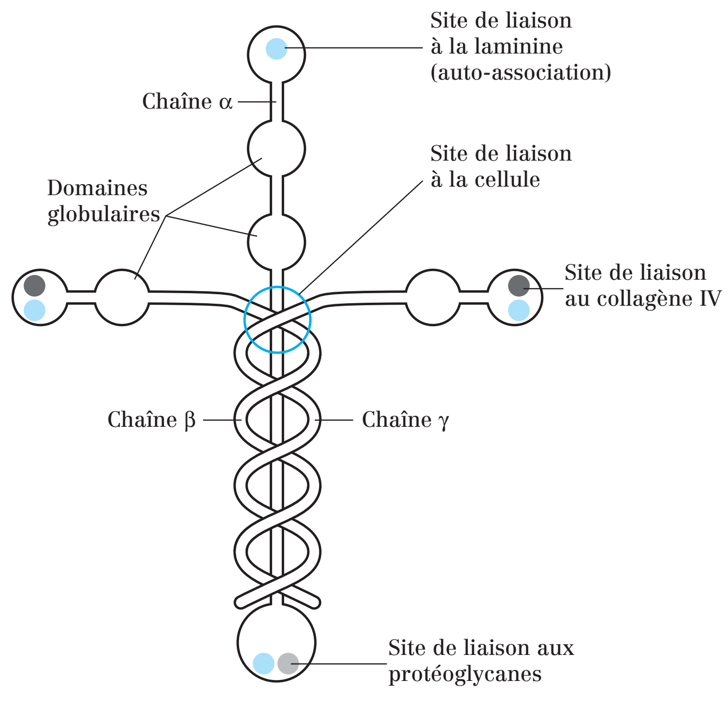


Fig. 70.2 : Structure de la laminine

Comme la fibronectine, la laminine **possède des sites de liaison pour d'autres molécules de la matrice** (ex : perlécane, nidogène, collagène IV) ou pour des molécules **exprimées à la surface des cellules** (ex : intégrine, dystroglycane). Comme les molécules de collagène de type IV, les molécules de laminine **s'assemblent pour former des réseaux plans.**

Point cours

- Connaître la fonction principale des glycoprotéines d'adhésion.
- Connaître la structure de la fibronectine.
- Connaître les isoformes de la fibronectine ainsi que leurs fonctions respectives.
- Connaître la structure et les fonctions de la laminine.

La lame basale

1. Distribution de la lame basale

La lame basale constitue une **région différenciée de la MEC** se présentant comme une **couche fine (40 à 120 nm d'épaisseur).**
Elle est observée au contact des cellules épithéliales disposées :
- **en feuillets plats** reposant sur la lame basale. Ex : épithélium intestinal ;
- en **feuillets formant des tubes** que la lame basale entoure. Ex : épithélium des tubules rénaux.

Autres exemples :

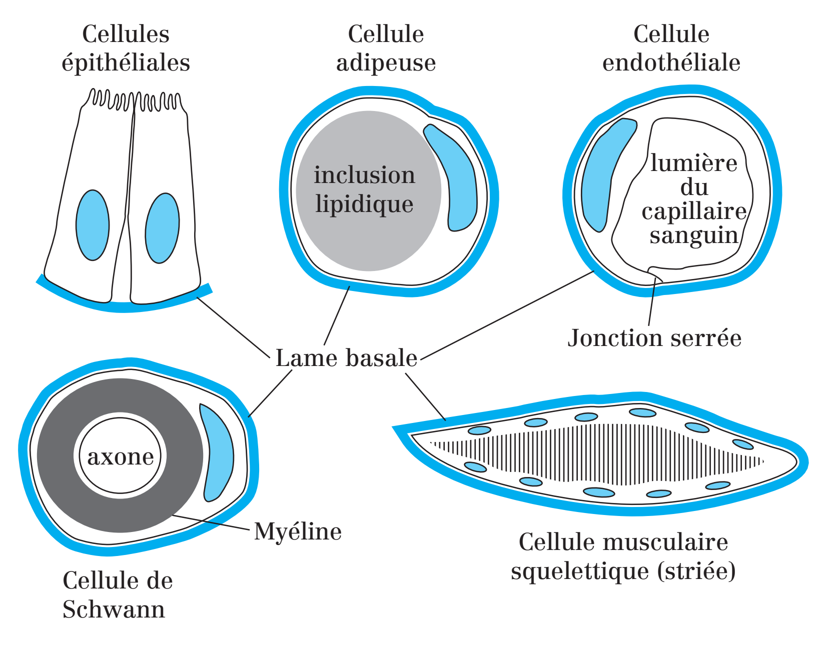


Fig. 71.1 : Exemples de cellules en contact avec la lame basale

2. Synthèse de la lame basale

La lame basale est **synthétisée à la fois par les cellules adjacentes** qu'elle entoure ou qui sont en contact avec elle, **et par les cellules conjonctives,** dans une **interaction réciproque.**

Une expérience réalisée sur une biopsie de peau humaine montre que les cellules épithéliales de l'épiderme (kératinocytes) et les fibroblastes du derme coopèrent pour la synthèse de la lame basale qui les sépare.

3. Composition de la lame basale

La composition de la lame basale varie d'un tissu à l'autre, mais consiste toujours en un enchevêtrement organisé des molécules suivantes :
- **collagènes de type IV** ;
- **laminine** ;
- **perlecane** (protéoglycane contenant de l'héparane sulfate) ;
- **nidogène** (= **entactine**).

Les molécules de **collagène IV** et les molécules de **laminines** forment des **réseaux plans** que les molécules de **perlecane** et de **nidogène** relient entre eux car ces dernières peuvent les lier simultanément.

4. Fonctions de la lame basale

a) Frontière cellulaire

Un des rôles de la lame basale est de **séparer physiquement les cellules épithéliales,** avec lesquelles elle est en contact, du tissu conjonctif.

b) Filtre moléculaire

Ex : **Dans le glomérule rénal**. La lame basale agit comme un filtre moléculaire et **empêche le passage des macromolécules du sang vers l'urine.**

c) Barrière sélective aux mouvements cellulaires

La lame basale est souvent située à l'interface entre les épithéliums et le tissu conjonctif. Elle permet ainsi de **confiner certaines cellules dans le tissu conjonctif** en évitant leur passage au-delà de la lame basale.
Dans certaines pathologies, des altérations de la lame basale ne permettent plus ce rôle.

Exemples :
- **Fibrose pulmonaire**, où on retrouve des fibroblastes dans les espaces alvéolaires.
- **Les cellules cancéreuses métastasiques** traversent les lames basales pour passer dans la circulation sanguine et aller coloniser d'autres régions de l'organisme.

d) Régénération des tissus

La lame basale joue ce rôle après lésion tissulaire car elle **sert alors de charpente** sur laquelle les cellules en régénération peuvent migrer.
Ainsi, suite à la lésion de tissus comme les épithéliums, les muscles et les nerfs, la lame basale **sert de guide à la migration** de nouvelles cellules.

Point cours

- Savoir définir la lame basale ainsi que la disposition de celle-ci vis-à-vis des épithéliums.
- Connaître les cellules produisant la lame basale.
- Connaître la composition de la lame basale.
- Connaître les fonctions de la lame basale.

Dégradation des molécules de la matrice extracellulaire

1. Rôle de la dégradation des molécules matricielles

Les molécules matricielles sont **dégradées et renouvelées de façon permanente** dans les tissus adultes.
La dégradation des composants de la matrice est également **associée à la migration cellulaire** car celle-ci s'en retrouve alors facilitée.
Exemple : Migration des leucocytes depuis la circulation sanguine jusqu'aux tissus en cas d'infections ou de lésions.

2. Les protéases matricielles

Cette dégradation est effectuée grâce à des **protéases matricielles** sécrétées localement. Il s'agit de **métalloprotéases** dépendantes du Ca^{2+} ou du Zn^{2+}, ou de **sérines-protéases**. Certaines ont un spectre d'action très large, d'autres, comme les **collagénases**, sont très spécifiques.
Leurs cibles sont principalement le **collagène**, la **laminine** et la **fibronectine.**

3. Régulation des protéases matricielles

L'activité de ces protéases, et par conséquent la migration cellulaire, est étroitement régulée de différentes façons.

a) Activation locale

Cas de la **plasmine**, **une sérine protéase** qui **active la dissolution du caillot sanguin.** Elle est sécrétée sous forme d'un précurseur inactif abondant dans le sang, le **plasminogène**, puis activée localement par des **activateurs du plasminogène** comme les **activateurs tissulaires du plasminogène (tPA)**.

b) Confinement par des récepteurs cellulaires de surface

C'est le cas de **la plasmine** également dont un deuxième type d'activateur, **l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA)**, peut se lier à des récepteurs membranaires situés à l'avant de cellules en migration.
En activant localement la plasmine, la cellule en migration permet une dégradation des protéines matricielles qui lui barraient potentiellement la route et se fraye ainsi un chemin à travers la matrice.

c) Sécrétion d'inhibiteurs

Les **inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases** (= **TIMP** pour *Tissue Inhibitor of MetalloProtease*) et les **serpines** (inhibiteurs des sérine-protéases) bloquent l'activité des protéases matricielles.

Ces inhibiteurs servent à **confiner l'activité des protéases matricielles** dans des zones déterminées et à moduler la migration cellulaire.

Il a ainsi été montré que la surexpression de TIMP bloquait la migration de certains types cellulaires.

Point cours

- Savoir l'intérêt ou le rôle de la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire.
- Connaître les protéases matricielles à l'origine de cette dégradation ainsi que leurs cibles protéiques.
- Connaître les modes de régulation des protéases matricielles ainsi que leurs intérêts.

Formule concours Matrice extracellulaire

1. Concernant la composition de la matrice extracellulaire :

A. La matrice est composée de macromolécules synthétisées en grande partie par les fibroblastes
B. La substance fondamentale est un gel hydraté composé de protéoglycanes et de glycosaminoglycanes
C. La lame basale est une forme de matrice extracellulaire à trame lâche dans laquelle sont éparpillées les cellules épithéliales
D. Les chondroblastes sécrètent les molécules de la matrice extracellulaire entrant dans la composition du tissu cartilagineux
E. Le tissu osseux est un tissu conjonctif durci par des dépôts minéraux

2. Concernant la matrice extracellulaire :

A. Les fibres élastiques sont de nature polysaccharidique
B. La laminine et la fibronectine sont des glycoprotéines fibreuses très volumineuses
C. Les collagènes fibrillaires et les fibres élastiques permettent aux tissus de résister aux forces de compression
D. Les cellules sont fixées à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire de protéines membranaires : les CAM
E. Le comportement des cellules est influencé par la matrice extracellulaire grâce à la transduction mécanochimique dont peuvent être responsables les intégrines

3. Les glycosaminoglycanes :

A. sont composés de polysaccharides fixés de façon covalente sur une protéine centrale
B. sont de longs polysaccharides ramifiés composés par la répétition d'un même disaccharide
C. portent de nombreux groupements sulfates et carboxyles les rendant très hydrophiles
D. sont des molécules cationiques
E. permettent aux tissus de résister aux forces de traction

4. Concernant les protéoglycanes :

A. Les chaînes polysaccharidiques des protéoglycanes sont fixées de façon covalente sur des résidus sérine de la protéine centrale
B. Les chaînes polysaccharidiques des protéoglycanes sont fixées à la protéine centrale par l'intermédiaire d'un disaccharide de liaison
C. La protéine centrale des protéoglycanes est synthétisée dans le réticulum endoplasmique granuleux

D. Les chaînes polysaccharidiques des protéoglycanes sont fixées à la protéine centrale dans le réticulum endoplasmique granuleux
E. Les protéoglycanes sont sécrétés par exocytose

5. Concernant les protéoglycanes membranaires :
A. Ils ne sont pas sécrétés dans la matrice extracellulaire
B. Ils s'insèrent dans les membranes grâce à leurs chaînes polysaccharidiques
C. Ils sont localisés au niveau de la membrane plasmique
D. Ils peuvent être considérés comme des SAM car ils permettent aux cellules d'adhérer à la matrice
E. Le perlecane est un protéoglycane membranaire

6. Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) un (des) glycosaminoglycane(s) n'entrant jamais dans la composition des protéoglycanes ?
A. Héparine
B. Syndécane
C. Acide hyaluronique
D. Chondroïtine sulfate
E. Aggrecane

7. Concernant les collagènes :
A. Les molécules de collagène sont des protéines glycosylées
B. Les molécules de collagène sont des triples hélices
C. Les chaînes α entrant dans la composition des collagènes sont des hélices droites riches en glycine, proline et hydroxyproline
D. Toutes les chaînes α identifiées jusqu'à présent sont codées par un gène différent
E. Tous les collagènes s'assemblent en fibrilles

8. Parmi les collagènes suivants, lequel (lesquels) s'associe(nt) aux fibrilles ?
A. Type IX
B. Type IV
C. Type II
D. Type I
E. Type XII

9. Concernant les collagènes fibrillaires :
A. Les fibrilles de collagène ont un diamètre de l'ordre du micromètre
B. Le clivage des extrémités N- et C-terminales des chaînes α par des protéases précède leur association en triple hélice
C. Les triples hélices sont stabilisées par des liaisons hydrogènes inter-chaîne impliquant des hydroxyprolines
D. Les chaînes α s'assemblent en triples hélices de procollagène dans le réticulum endoplasmique tandis que les triples hélices s'assemblent en fibrilles dans les vésicules de sécrétion

E. La cohésion des fibrilles de collagène est assurée par la formation de liaisons covalentes entre les différentes triples hélices

10. Concernant les fibres élastiques :

A. Les tissus osseux et cartilagineux sont particulièrement riches en fibres élastiques
B. Les fibres élastiques sont composées d'un noyau d'élastine recouvert d'une gaine de microfibrilles composées de fibrilline et de fibuline
C. L'élastine est une glycoprotéine hydrophobe riche en glycine et en proline
D. Des liaisons covalentes permettent la formation du réseau tridimensionnel déformable d'élastine
E. Les fibres élastiques fixent les molécules de signalisation cellulaire sécrétées dans la matrice et modulent leurs effets sur la cellule cible

11. La laminine :

A. est une glycoprotéine d'adhésion
B. entre dans la composition des tissus conjonctifs
C. est une protéine dimérique possédant une structure en croix
D. comporte plusieurs domaines de fixation : certains se lient à des molécules sécrétées de la matrice, d'autres à des molécules exprimées à la surface des cellules
E. forme des réseaux tridimensionnels

12. Concernant la fibronectine :

A. La fibronectine est une protéine dimérique en forme de V
B. Les monomères entrant dans la composition de la fibronectine sont composés de 5 à 6 modules, eux-même composés de petits domaines répétés en séries
C. Le triplet d'acides aminés RGD est retrouvé dans le site de fixation au collagène et à l'héparine
D. Il existe différentes isoformes de fibronectine : toutes sont codées par le même gène et la plupart d'entre elles sont fibrillaires
E. Les fibrilles insolubles de fibronectines sont disposées à la surface des cellules

13. La lame basale :

A. est observée, entre autres, au contact des cellules épithéliales et endothéliales
B. est entièrement synthétisée par les fibroblastes du tissu conjonctif
C. est composée par un enchevêtrement de collagène IX, de laminine, de perlecane et de nidogène
D. est altérée dans certaines pathologies comme le cancer
E. est utilisée comme un guide de migration lors de la régénération des tissus musculaires et nerveux suite à une lésion

14. Concernant la dégradation des molécules de la matrice :

A. La dégradation des molécules de la matrice facilite la migration des cellules à travers cette dernière

B. L'activité des métalloprotéases est dépendante de cations divalents

C. La plasmine est une métalloprotéase sécrétée sous forme d'un précurseur inactif : le plasminogène

D. tPA et uPA sont des activateurs du plasminogène

E. Les serpines sont des inhibiteurs des métalloprotéases

Corrigés formule concours Matrice extracellulaire

1. **Réponses : A B D et E**

C La lame basale est une forme de matrice extracellulaire à trame serrée sur laquelle reposent les cellules épithéliales.

2. **Réponse : E**

A Les fibres élastiques sont de nature protéique.
B La laminine et la fibronectine ne sont pas volumineuses.
C Les collagènes fibrillaires et les fibres élastiques permettent aux tissus de résister aux forces de traction.
D Les cellules sont fixées à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire des SAM.

3. **Réponse : C**

A Cette phrase donne la définition d'un protéoglycane (PG), pas d'un glycosaminoglycane (GAG).
B Les GAG ne sont pas ramifiés, mais linéaires.
D Les groupements sulfates et carboxyles des GAG sont chargés négativement. Les GAG sont donc anioniques.
E Les GAG attirent l'eau et forment un gel qui permet aux tissus de résister aux forces de compression.

4. **Réponses : A C et E**

B Les chaînes polysaccharidiques sont fixées par l'intermédiaire d'un tétrasaccharide de liaison.
D Les chaînes polysaccharidiques sont fixées à la protéine centrale dans l'appareil de Golgi.

5. **Réponses : A C et D**

B Les PG membranaires s'insèrent dans les membranes grâce à leur protéine centrale (région hydrophobe ou ancre GPI).
E Le perlecane est un protéoglycane sécrété dans la matrice.

6. **Réponse : C**

A et **D** L'héparine et la chondroïtine sulfate sont des GAG entrant dans la composition de PG.
B et **E** Le syndécane et l'aggrecane ne sont pas des GAG mais des PG.

7. **Réponses : A B et D**

C Les chaînes α sont des hélices gauches.
E Certains collagènes forment des réseaux ou s'associent aux fibrilles pour organiser leur agencement.

8. **Réponses : A et E**

B Le collagène de type IV forme des réseaux.

C et **D** Les collagènes de type I et II forment des fibrilles.

9. **Réponses : C et E**

A Les fibrilles de collagène ont un diamètre compris entre 10 et 300 nm. Ce sont les fibres qui ont un diamètre de l'ordre du micromètre.

B Le clivage des extrémités N- et C-terminales des chaînes α a lieu dans le milieu extracellulaire et précède l'assemblage des triples hélices en fibrilles.

D Les chaînes α s'assemblent en triples hélices dans l'AG. Les triples hélices s'assemblent en fibrilles dans le milieu extracellulaire.

10. **Réponses : B et D**

A Les tissus osseux et cartilagineux ne sont pas soumis à des variations de taille et de forme.

C L'élastine est une protéine non glycosylée.

E La phrase fait référence à la fonction de certains protéoglycanes.

11. **Réponses : A et D**

B La laminine est spécifique des lames basales. Elle n'entre donc pas dans la composition des tissus conjonctifs.

C La laminine est trimérique.

E La laminine forme des réseaux plans (bidimensionnels).

12. **Réponses : A D et E**

B Les monomères sont composés de 5 à 6 domaines, eux-même composés de petits modules répétés en séries.

C La séquence RGD est retrouvée dans le site de fixation aux intégrines.

13. **Réponses : A D et E**

B La lame basale est aussi synthétisée par les cellules qui reposent dessus ou qu'elle entoure.

C Attention, c'est le collagène IV qui entre dans la composition de la lame basale. Le collagène IX est associé aux fibrilles.

14. **Réponses : A B et D**

C La plasmine est une sérine-protéase.

E Les serpines sont inhibiteurs des sérine-protéases. Ce sont les TIMP qui inhibent les métalloprotéases.

75 Les différents types de communications cellulaires
76 Les 3 principaux types de signaux chimiques
77 Les signaux liposolubles et leurs récepteurs
78 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs canaux ioniques
79 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG)
80 Les signaux hydrosolubles et les récepteurs enzymes
81 Formule concours Communications cellulaires
82 Corrigé formule concours



9. Communications cellulaires

Les différents types de communications cellulaires

1. Principes de la transmission cellulaire

La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires. Elle repose en partie sur la **sécrétion de signaux chimiques, ou ligand, qui agissent à plus ou moins grande distance sur des cellules cibles** qui les réceptionnent et les traitent.
Selon le type de signal, les conséquences au niveau cellulaire seront : **survie, prolifération et/ou différenciation cellulaire**. L'absence de signaux conduits à la **mort cellulaire.**

2. Les quatre types de signalisation

On peut classer ces **modes de communication en fonction de la distance** qui sépare la cellule émettrice du signal de la cellule cible. De la distance **la plus longue à la plus courte** on trouve :

a) La communication endocrine

Elle concerne les hormones : celles-ci sont libérées **dans la circulation sanguine** générale. Elles **agissent à distance** sur une cellule qui possède un **récepteur spécifique**.
Le délai pour que le signal atteigne sa cible est long (de quelques secondes à plusieurs minutes). La communication endocrine entraîne une dispersion du signal dans l'organisme (< 10^{-8} mol/L).

b) La communication paracrine

Le signal est libéré dans la matrice extracellulaire et **agit seulement sur les cellules voisines.**
Elle **concerne les médiateurs locaux**. Ex : facteurs de croissance, médiateurs de l'inflammation.

c) La communication autocrine

La cellule répond au signal qu'elle a elle-même sécrété. Ex : les facteurs de croissance et les cytokines.

d) La communication synaptique chimique

Le signal est libéré par la cellule présynaptique et agit seulement sur la

cellule post-synaptique d'une jonction spécialisée voisine (synapse chimique). Il n'y a pas de dispersion du signal et l'action est très rapide (de l'ordre de la ms). Elle concerne les neurotransmetteurs (ex : acétylcholine, glutamate, noradrénaline…).

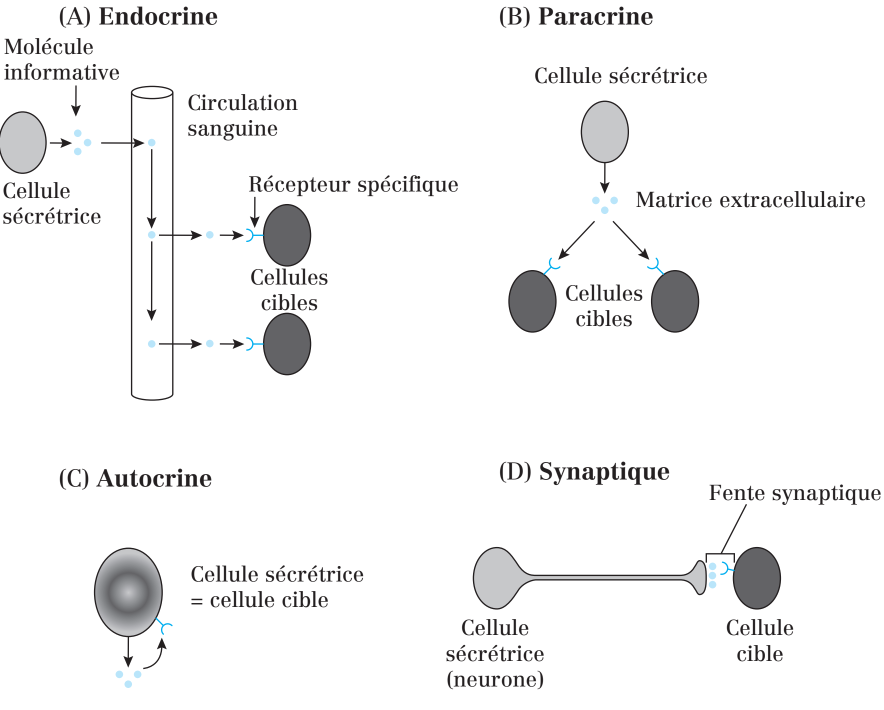


Fig. 75.1 : Différences entre quatre modes de communication : paracrine, synaptique, endocrine et synaptique

Point cours

– Connaître les quatre principaux modes de communication et savoir les différencier.

Les 3 principaux types de signaux chimiques

1. Les molécules informatives hydrosolubles

Caractéristiques :

– **Elles ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique** de la membrane plasmique.
– **Elles agissent grâce à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane plasmique** de la cellule cible.
– **Leur durée de vie très courte** (ms, s pour les neurotransmetteurs ou quelques min pour les hormones).

Elles induisent des réponses **rapides** et de **courte durée**. Ces réponses correspondent à une régulation et activent de **protéines pré-existantes** dans la cellule cible (enzymes, canaux ioniques, facteurs de régulation de la transcription).

Ces molécules sont :

Les facteurs de croissance : ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la prolifération et la survie des cellules. Désignés le plus souvent par **GF** : *Growth Factor*.

Les neurotransmetteurs : ce sont le plus souvent des dérivés d'acides aminés (noradrénaline, sérotonine, GABA…) ou des polypeptides qui jouent un rôle dans l'excitation ou l'inhibition des neurones au niveau des synapses.

Les hormones : ce sont des molécules :

– peptidiques (2-100 acides aminés). Ex : vasopressine, ocytocine, insuline…
– protéiques (> 100 AA). Ex : hormone de croissance (GH) ;
– glycoprotéiques. Ex : LH, FSH.

Les cytokines : Ce sont des protéines ou des polypeptides qui jouent un rôle dans la réponse immunitaire et l'inflammation. Ex : interleukines (IL).

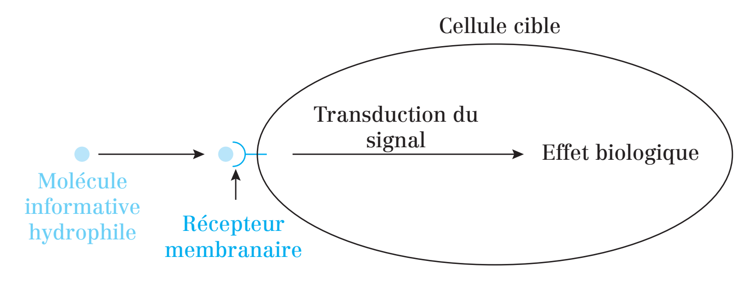


Fig. 76.1. : Signalisation par des molécules hydrosolubles

2. Les molécules informatives liposolubles

Caractéristiques :

– Elles franchissent la membrane plasmique **par diffusion simple.**

– Elles activent ensuite un **récepteur intracellulaire** qui se **fixe sur des régions cibles de l'ADN** et **régulent la transcription des gènes.**

– Elles induisent des réponses plus **tardives** et de **plus longue durée**. Elles n'agissent pas sur des protéines pré-existantes.

Ces molécules sont **transportées dans le sang (cas des hormones liposolubles) grâce à des transporteurs protéiques spécifiques** avant d'être libérées au contact de la membrane plasmique des cellules cibles. Ce sont :

– **les hormones thyroïdiennes (T3 et T4)**, dérivées d'un acide aminé : la tyrosine ;

– Les **hormones stéroïdes**, dérivées du cholestérol. Ex : cortisol, œstradiol, testostérone, progestérone…

– Les **prostaglandines**, dérivées de l'acide arachidonique (acide gras à 20 C).

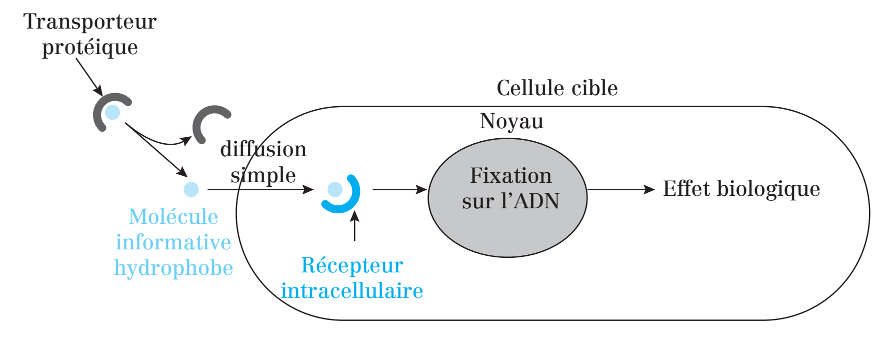


Fig.76.2. : Signalisation par des molécules liposolubles

3. Les radicaux libres gazeux

Caractéristiques :

– **Ils diffusent librement** à travers la membrane plasmique.

– Ils agissent **directement sur des enzymes cytosoliques sans intervention d'un récepteur** membranaire ou intracellulaire. **Ex :** NO agit sur une guanylate cyclase cytosolique.

– Ils sont toxiques à forte concentration.

– Les mieux connus sont **CO** (monoxyde de carbone) et **NO** (monoxyde d'azote).

4. Agonistes et antagonistes

- Un **agoniste** se fixe sur le récepteur et induit une réponse analogue à celle du ligand naturel.
Ex : La **nicotine** est l'agoniste de l'acétylcholine pour son récepteur nicotinique.

- Un **antagoniste** se fixe sur le récepteur mais ne déclenche pas de réponse.
Ex : Le **curare** est un antagoniste de l'acétylcholine pour son récepteur nicotinique.

Remarque : Les antagonistes peuvent être utilisés comme des médicaments.
Ex : Les anti-histaminiques sont des antagonistes de l'histamine et guérissent les symptômes allergiques.

Point cours

- Connaître les caractéristiques des molécules informatives hydrosolubles et liposolubles.
- Connaître des exemples de molécules informatives hydrosolubles et liposolubles.
- Connaître les modes d'action des molécules hydrosolubles et liposolubles.
- Connaître l'existence de molécules informatives gazeuses.
- Savoir définir agoniste et antagoniste. Connaître leurs différences ainsi que des exemples.

Les signaux liposolubles et leurs récepteurs

1. Structure des récepteurs nucléaires

Ces récepteurs constituent une **superfamille de protéines** qui présentent de fortes similitudes de séquences.

Ils comportent **5 domaines** :

- Le **domaine A/B** (extrémité N-terminal) : domaine variable qui agit comme un **facteur de régulation de la transcription = domaine de transactivation.**
- Le **domaine C** : domaine de fixation à l'ADN qui présente une architecture à deux **doigts de zinc**. Un doigt de Zn = 4 Cys liés à un atome de zinc. Il est responsable de la liaison du récepteur à la région **ERH** (Élément de Réponse à l'Hormone ou HRE en anglais) des gènes cibles.
- Le **domaine D** : domaine charnière.
- Le **domaine E** (extrémité C-terminal) **:** comporte le site de liaison du ligand et un signal de localisation nucléaire (**NLS**) qui peut être masqué par les **PAR** (**Protéines Associées aux Récepteurs**) et démasqué par la fixation du ligand.

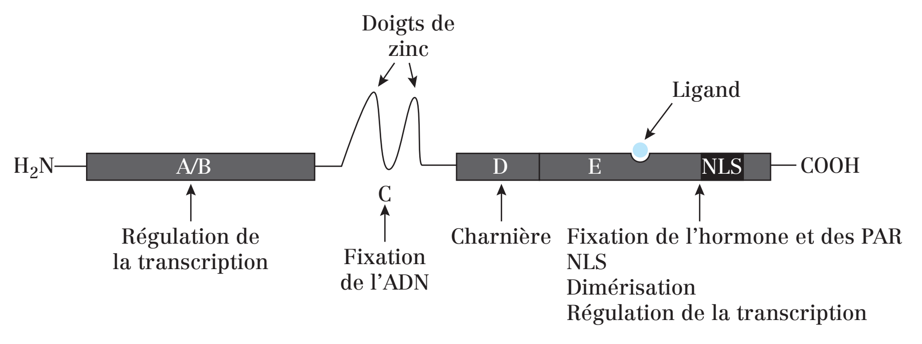


Fig. 77.1 : Représentation schématique d'un récepteur nucléaire

2. Mécanismes d'action : exemple des récepteurs aux hormones stéroïdes

Les **récepteurs libres** sont fixés à plusieurs protéines (**PAR : Hsp70, Hsp90**) pour former un **complexe inactif**, c'est-à-dire incapable de se fixer sur l'ADN. Les PAR masquent le doigt de zinc et le NLS.

Le récepteur libre mais associé aux PAR est activé par la fixation de l'hormone.
1) La **liaison de l'hormone libère le récepteur du complexe PAR** et induit une transconformation du récepteur qui autorise sa dimérisation.
2) Le **NLS est démasqué et le complexe hormone-récepteur est transloqué** dans le noyau où il peut se fixer à la région ERH d'un gène.

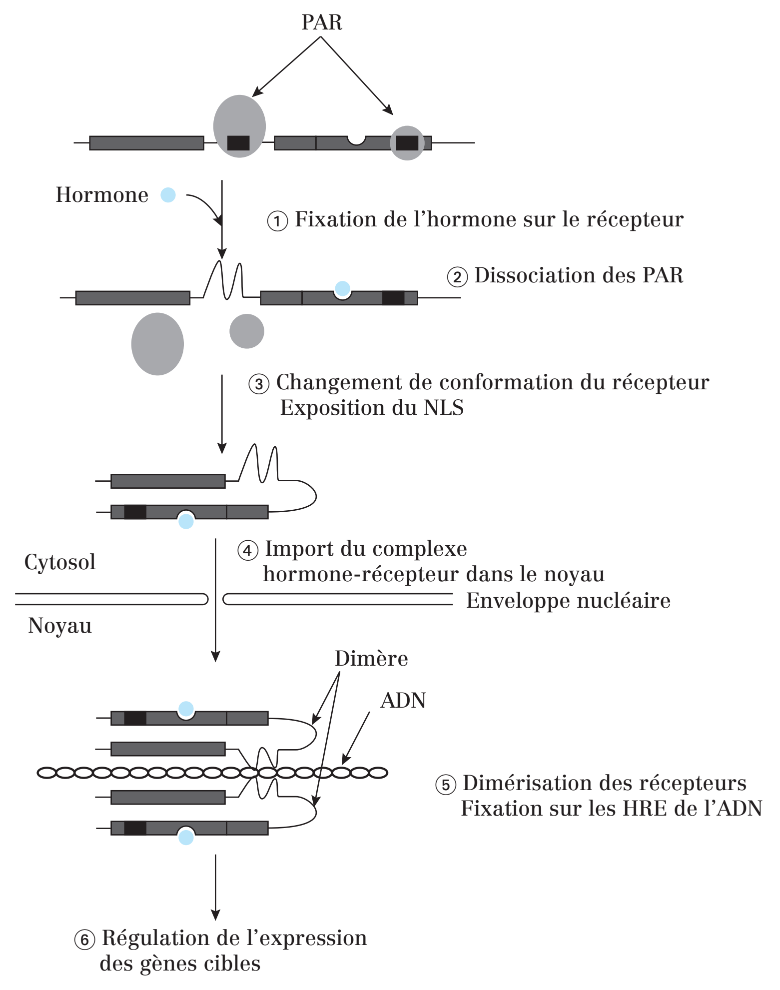


Fig. 77.2 : Principe de fonctionnement d'un récepteur nucléaire

La réponse globale à une **hormone stéroïdienne** se déroule en deux étapes :
1) L'induction de quelques gènes spécifiques est dite **primaire** : les gènes

sont **transcrits en ARNm** qui sont exportés dans le cytosol et **traduits en protéines.**

2) Certaines de ces **protéines (de réponse primaire)** peuvent agir à leur tour comme des facteurs de régulation de transcription de gènes. C'est la réponse **secondaire**. Elles peuvent avoir un effet :

– **inhibiteur** sur les gènes de la réponse primaire (rétrocontrôle négatif) ;
– **stimulateur** sur d'autres gènes, caractéristiques de la réponse secondaire.

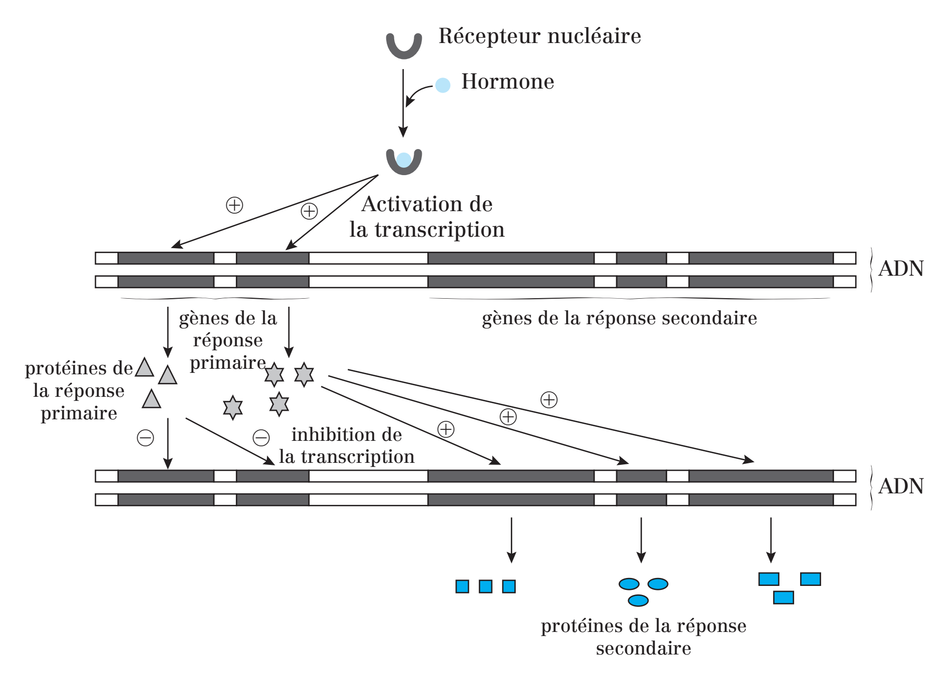


Fig. 77.3 : Réponses primaire et secondaire consécutives à la fixation d'un complexe *hormone stéroïde/récepteur* sur l'ADN

Point cours

– Connaître la structure d'un récepteur nucléaire ainsi que ses domaines.
– Connaître les effets de la fixation d'une hormone liposoluble sur cette catégorie de récepteurs.
– Savoir décrire, consécutivement à l'action d'une hormone, une réponse primaire et une réponse secondaire.

Les signaux hydrosolubles et les récepteurs canaux ioniques

C'est une superfamille de récepteurs multimériques dont chaque monomère possède **4 domaines transmembranaires**. Leur ouverture est déclenchée par la fixation de leur ligand spécifique.

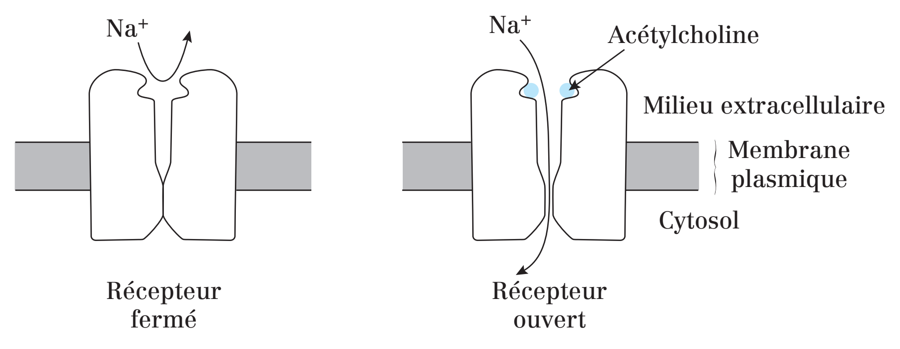


Fig. 78.1 : Principe de fonctionnement d'un récepteur canal (ici récepteur nicotinique à l'acétylcholine)

Exemple : Le **récepteur nicotinique** musculaire de l'acétylcholine est un pentamère de 300 kDa formé de 5 sous-unités : 2 sous-unités α portant les sites de fixation du ligand, 1 sous-unité β, 1 sous-unité γ ou ε et 1 sous-unité δ. Ces **5 sous-unités** délimitent le canal ionique.

La fixation de l'acétylcholine sur chaque sous-unité α provoque une réorganisation de la structure des **5 sous-unités** qui déclenche l'ouverture du canal ionique. Conséquences : entrée de Na^+ à l'origine d'une dépolarisation de la cellule musculaire.

C'est ainsi que le récepteur nicotinique joue un rôle important dans la **transmission neuromusculaire et le couplage excitation-contraction**.

Point cours

– Connaître le principe de fonctionnement d'un récepteur canal.
– Connaître l'exemple du récepteur nicotinique à l'acétylcholine.

Les signaux hydrosolubles et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG)

1. Structure des RCPG

Ils appartiennent à une superfamille de protéines qui possèdent **7 domaines transmembranaires**. Leur **extrémité N-terminale est extracellulaire** et ils **fonctionnent souvent sous forme d'homo- ou d'hétérodimère**.

2. Cascade d'activation des RCPG

La voie de signalisation par les RCPG fait intervenir 6 partenaires :

- Le **premier messager** qui est un ligand extracellulaire. Ex : noradrénaline, glucagon.
- Les **RCPG.**
- Les **protéines G hétérotrimériques** (= **transducteurs**).
- Des **effecteurs primaires** qui sont des canaux ioniques ou des enzymes. Ex : adénylate cyclase, phospholipase C…
- Des **seconds messagers** dont la concentration intracellulaire est contrôlée par les effecteurs primaires. Ex : AMPc, Ca^{2+}…
- Des **effecteurs secondaires** activés par les seconds messagers. Ex. : protéine kinase A activée par AMPc.

La fixation du premier messager sur le RCPG aboutit après un très important **phénomène d'amplification**, à la modification de nombreuses activités cellulaires.

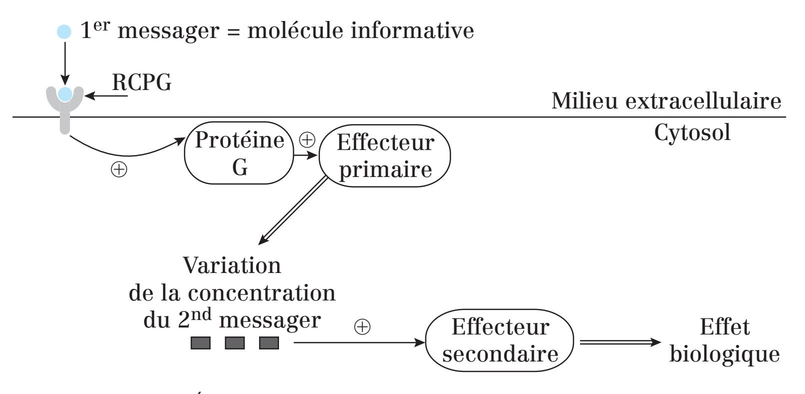


Fig. 79.1 : Événements consécutifs à la fixation d'une molécule informative hydrosoluble sur un RCPG

3. Les protéines G hétérotrimériques

Elles appartiennent à une vaste superfamille de protéines liant le GTP et l'hydrolysant en GDP. Elles sont composées de 3 sous-unités (SU) :
- une **SU α** qui fixe le GDP et le GTP et possède une activité GTPasique ;
- une **SU β** et une **SU γ** qui forment un dimère indissociable.

La SU α et la SU γ sont liées de manière covalente à des acides gras, ce qui leur permet de s'ancrer de façon temporaire au feuillet cytosolique de la membrane plasmique.

Le transfert d'informations entre le RCPG et l'effecteur primaire repose sur le cycle fonctionnel des protéines G :

1) La fixation du premier messager sur le RCPG active la protéine G et déclenche l'échange d'une molécule de GDP par une molécule de GTP au niveau de la SU α.
2) Cet échange induit la dissociation du complexe trimérique et la SU α se sépare des deux autres.
3) α et βγ modulent l'activité de nombreux effecteurs primaires :
- la SU α des **protéines G_s** stimule l'adénylate cyclase ;
- la SU α des **protéines G_i** inhibe l'adénylate cyclase ;
- la SU α des **protéines G_q** stimule la phospholipase C (PLC) ;
- le dimère βγ des protéines G active des canaux à K^+.

Suite au détachement du premier messager, la SU α exerce une **activité GTPasique** qui conduit à **l'hydrolyse du GTP** et à la reconstitution de la forme trimérique inactive (liée au GDP).

4. Cibles des protéines G hétérotrimériques

a) La voie adénylate cyclase – AMPc

L'adénylate cyclase est une enzyme transmembranaire dont le site actif est tourné vers le cytosol.
Lorsqu'elle est activée par la SU $\alpha_{s,}$ elle catalyse la transformation d'ATP en **AMPc**, petite molécule soluble qui se répand dans le cytosol et agit comme **second messager**.
L'effet principal de l'AMPc est l'activation de la **PKA**, une Protéine Kinase AMPc-dépendante.
Cette PKA peut alors phosphoryler de nombreux substrats, ce qui amplifie considérablement les effets des signaux extracellulaires.

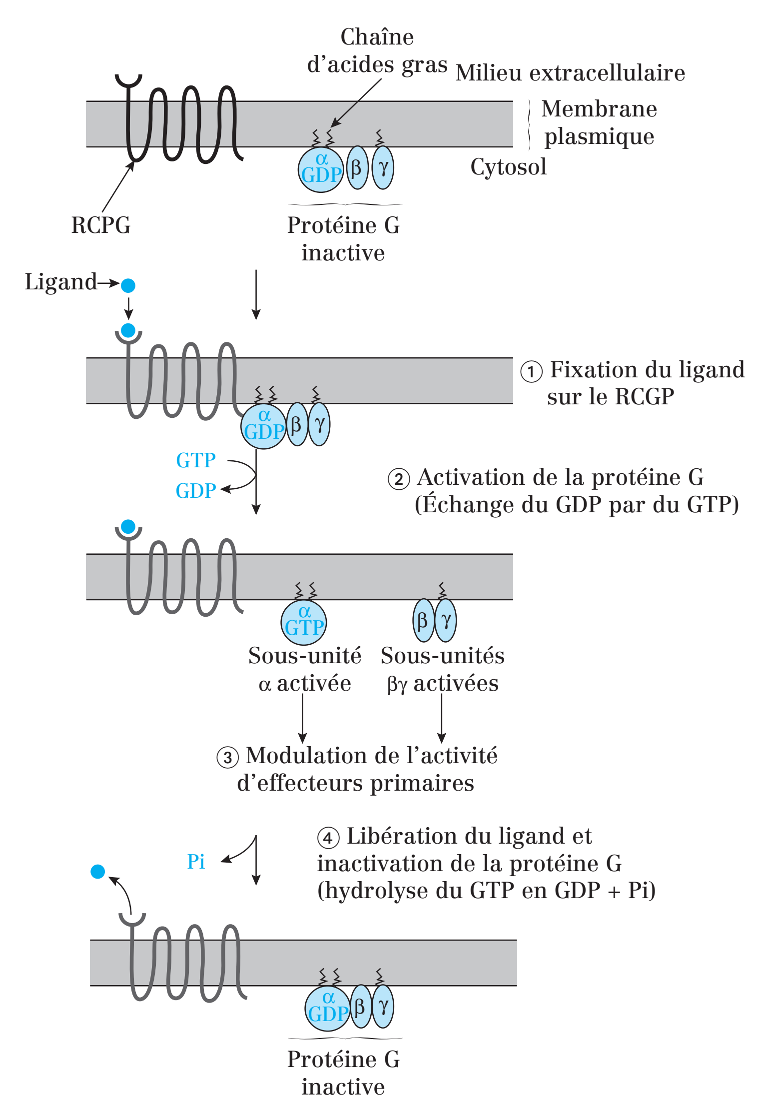


Fig. 79.2 : Principe de fonctionnement d'un récepteur couplé aux protéines G (RCPG)

b) La voie phospholipase C (PLC) – IP_3, DAG et Ca^{2+}

Cette voie est activée par l'intermédiaire d'une enzyme cytosolique située à proximité de la membrane plasmique : la **PLC**.

Lorsque la PLC est activée par la SU α_q, elle hydrolyse le **PIP2** (Phosphatidyl-Inositol 4, 5-bisphosphate), un composant du feuillet interne de la membrane plasmique.

L'hydrolyse produit du **DAG** (DiAcylGlycérol), qui reste dans la membrane, et de **l'IP3** (Inositol Tri Phosphate), petite molécule soluble.

L'IP3 quitte la membrane pour aller se fixer sur son récepteur, situé **sur la membrane du REL.** Ce récepteur est un canal Ca^{2+} qui s'ouvre et permet la libération de Ca^{2+} dans le cytoplasme.
Les ions Ca^{2+} se fixent et activent la **calmoduline.** Celle-ci devient alors capable d'activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases Ca^{2+}/calmoduline dépendantes (**CaM Kinase**).
Le DAG active une **PKC** (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcription.

c) La voie des canaux ioniques

La protéine G peut aussi **activer ou inactiver directement les canaux de la membrane plasmique de la cellule cible** et modifier ainsi sa perméabilité et son excitabilité.

Exemple : **récepteurs muscariniques M2 de l'acétylcholine** situés sur les cellules musculaires cardiaques (les récepteurs nicotiniques sont situés sur les muscles squelettiques et les cellules nerveuses).
Ces récepteurs activent la protéine G dont les **sous-unités** βγ **provoquent l'ouverture des canaux à K^+ :** cette ouverture provoque la sortie de K^+ et augmente la difficulté à dépolariser la cellule et contribue à l'effet inhibiteur de l'acétylcholine sur le cœur.

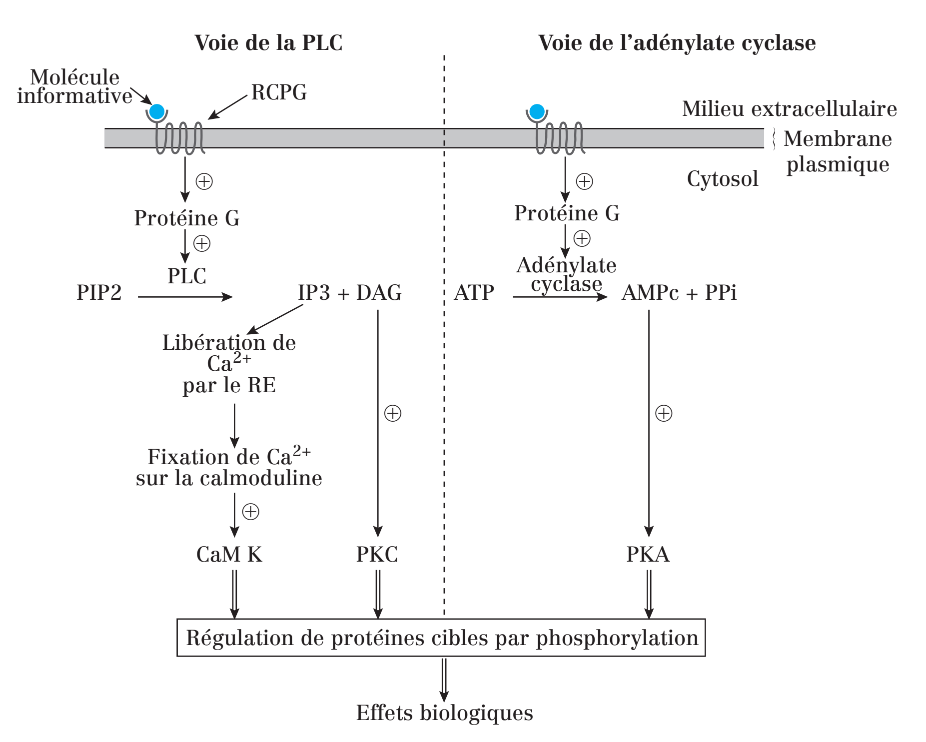


Fig. 79.3 : Comparaison des voies de l'adénylate cyclase et de la PLC consécutives à la fixation d'une molécule hydrosoluble sur un RCPG

Note : Schéma simplifié par souci de clarté. Protéine G, PIP2, PLC et adénylate cyclase sont liés à la membrane plasmique.

Point cours

- Connaître le principe de fonctionnement d'un RCPG.
- Connaître la structure d'un RCPG et les événements conduisant à son fonctionnement.
- Connaître des exemples de ligand des RCPG.
- Connaître les différentes cibles connues des protéines G trimériques ainsi que les conséquences de leurs activations.

Les signaux hydrosolubles et les récepteurs enzymes

1. Structure

Ils possèdent :
- un seul domaine transmembranaire ;
- un domaine extracellulaire N-terminal glycosylé qui fixe le ligand ;
- une extrémité cytoplasmique C-terminale qui porte l'activité enzymatique intrinsèque ou est directement associée à une enzyme.

2. Caractéristiques

Ils sont inactifs à l'état de monomère et agissent pour la plupart sous forme de dimère. Il existe plusieurs classes de récepteurs enzymes.
Les plus répandus sont les récepteurs à activité **tyrosine-kinase**.
Ils jouent un rôle déterminant dans l'action des **facteurs de croissance (PDGF, EGF…) et de l'insuline.**

3. Les récepteurs tyrosine-kinases : Exemple des récepteurs aux facteurs de croissance GF

La fixation successive de 2 molécules de ligand induit la **dimérisation du récepteur et son autophosphorylation** qui lui permet alors de recruter des protéines associées.

Cette fixation permet au récepteur d'activer la protéine **G monomérique Ras**. Cette activation est indirecte et fait intervenir :
- une protéine intermédiaire, qui se fixe sur le récepteur (**Grb2**) ;
- une protéine qui se fixe sur Grb2 et stimule l'échange de GDP par du GTP au niveau de Ras (**Sos** = GEF).

Ras activée induit une cascade de phosphorylations dans laquelle une série de protéines kinases interagissent de manière séquentielle : **MAP-kinase-kinase-kinases (= Raf) et MAP-kinase-kinases (= MEK).** La dernière kinase est une **MAP kinase** (*Mitogene Activated Protein Kinase*).

Cette cascade aboutit à la modification d'activité de protéines cytosoliques et à l'activation de facteurs de transcription.
Cette voie permet de réguler la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

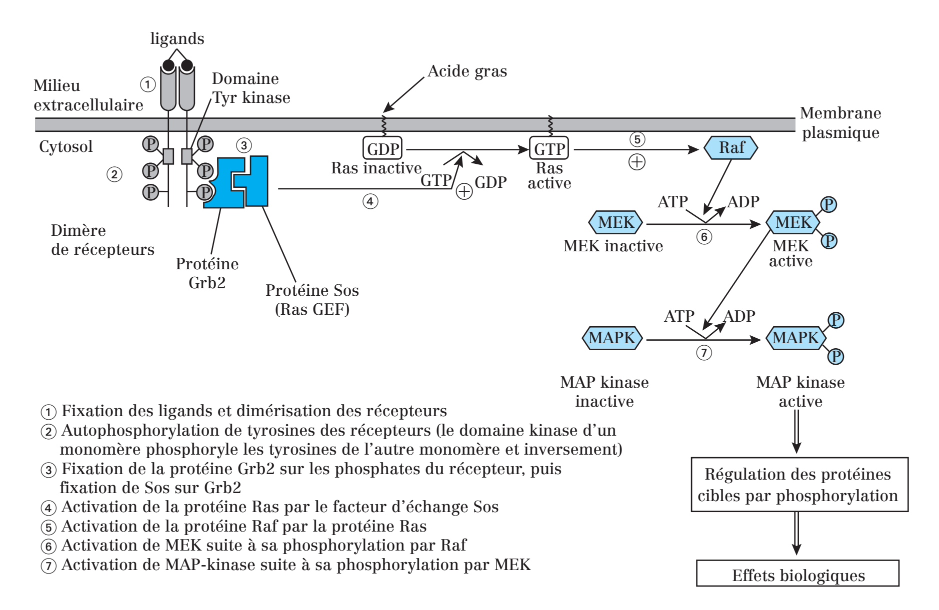


Fig. 80.1 : Activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase et conséquences intracellulaires

Remarque : Des protéines **GAP** (*GTPase Activating Protein*) stimulent l'hydrolyse du GTP par Ras et la rendent inactive.

Point cours

- Connaître le principe de l'activation d'un récepteur enzyme.
- Connaître des exemples de ligands de ces récepteurs.
- Savoir décrire les conséquences de l'activation d'un récepteur tyrosine kinase notamment au travers de l'exemple de l'activation de la voie des MAP Kinases par les facteurs de croissance.
- Connaître l'intérêt des GAP.

Formule concours Communications cellulaires

1. Concernant les différents modes de communication cellulaire :

A. La distance séparant la cellule émettrice de la cellule cible est plus courte lors de la communication synaptique que lors de la communication endocrine
B. Dans la communication autocrine, la cellule émettrice est également la cellule cible
C. La communication synaptique est caractérisée par une dispersion du signal
D. Lors de la communication paracrine, la molécule de signalisation est un médiateur local sécrété dans la matrice extracellulaire
E. Lors de la communication endocrine, la molécule de signalisation est une hormone sécrétée dans la circulation sanguine

2. Les molécules de signalisation hydrophiles :

A. ont une durée de vie très courte
B. sont reconnues par des récepteurs spécifiques intracellulaires
C. provoquent une réponse de courte durée
D. ne traversent pas la membrane plasmique
E. provoquent rapidement une réponse de la cellule cible

3. Les molécules de signalisation hydrophobes :

A. circulent librement dans le sang
B. diffusent à travers la membrane plasmique et n'agissent pas par l'intermédiaire de récepteurs
C. induisent des réponses de plus longue durée que leurs homologues hydrophiles
D. régulent généralement la transcription des gènes
E. agissent plus lentement que leurs homologues hydrosolubles

4. Parmi les molécules de signalisation suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) lipophile(s) ?

A. Insuline
B. Hormones stéroïdes
C. Neurotransmetteurs
D. Facteurs de croissance
E. Prostaglandines

5. Concernant les molécules de signalisation :

A. Les radicaux libres diffusent à travers la membrane plasmique et sont reconnus par des récepteurs cytosoliques

B. Le monoxyde d'azote est toxique à forte concentration
C. Un antagoniste de la sérotonine est une molécule capable de se fixer sur son récepteur intracellulaire et d'empêcher sa translocation dans le noyau
D. Le curare est un agoniste de l'acétylcholine qui se fixe sur le récepteur nicotinique
E. Les médicaments destinés à traiter les allergies sont des antagonistes de l'histamine

6. Concernant la structure des récepteurs nucléaires :
A. Le site de fixation de l'hormone hydrophile est localisé dans le domaine E
B. L'extrémité N-terminale est très conservée et agit comme un facteur de régulation de la transcription
C. Le signal de localisation nucléaire (NLS) est localisé dans le domaine D
D. Le domaine de fixation à l'ADN a une structure en doigts de zinc
E. La région ERH (élément de réponse à l'hormone) est localisée dans le domaine C

7. Concernant le mode d'action des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes :
A. En absence de ligand, le récepteur a une localisation cytosolique
B. En absence de ligand, le récepteur est dimérique
C. En absence de ligand, le signal de localisation nucléaire (NLS) est masqué par des protéines associées au récepteur (PAR)
D. La fixation du ligand entraîne un changement de conformation du récepteur, une dissociation des PAR et une translocation du récepteur vers le noyau
E. La fixation du ligand entraîne la fixation du récepteur sur des séquences d'ADN appelées ERH (élément de réponse à l'hormone)

8. Concernant le récepteur nicotinique :
A. Il est enchâssé dans la membrane plasmique des cellules musculaires
B. Il joue un rôle dans la contraction musculaire
C. C'est un récepteur enzyme
D. Son ligand naturel est l'acétylcholine
E. Il est impliqué dans la communication synaptique

9. Concernant le récepteur nicotinique :
A. Il est présent à la surface des cellules post-synaptiques dans les jonctions neuro-musculaires
B. C'est un canal ionique pentamérique et chacune de ses sous-unités possède 4 domaines transmembranaires
C. En absence de son ligand spécifique, le canal est fermé
D. La fixation de l'acétylcholine sur ses deux sous-unités γ provoque l'ouverture du canal
E. L'ouverture du canal provoque l'hyperpolarisation de la cellule musculaire et sa contraction

10. Concernant les récepteurs couplés aux protéines G :

A. Ce sont des protéines à 4 domaines membranaires

B. Leur ligand extracellulaire est une molécule hydrophile qualifiée de second messager

C. Ils sont couplés à des protéines G monomériques

D. Les protéines G couplées à ces récepteurs activent directement des effecteurs secondaires pouvant être des canaux ou des enzymes

E. Leur activation entraîne une amplification du signal

11. Concernant les protéines G couplées aux récepteurs à 7 domaines transmembranaires :

A. Elles sont qualifiées d'hétérotrimériques car elles sont composées de 3 sous-unités distinctes : α, β et γ

B. Elles sont capables de s'ancrer temporairement au feuillet cytosolique de la membrane plasmique car leurs trois sous-unités sont acylées

C. La sous-unité β fixe les nucléotides guanyliques et possède l'activité GTPasique

D. La fixation du ligand sur le récepteur active l'activité GTPasique de la protéine G et provoque sa dissociation

E. Une fois dissociée des deux autres sous-unités, la sous-unité α est capable de moduler l'activité d'un effecteur primaire

12. Concernant les récepteurs couplés aux protéines G activant la voie de l'adénylate cyclase, la fixation du ligand sur le récepteur a les conséquences suivantes :

A. Activation de l'adénylate cyclase par le dimère de sous-unités β et γ ⇒ Synthèse d'AMPc à partir d'ATP ⇒ Activation de la PKA ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKA

B. Activation de l'adénylate cyclase par la sous-unité α ⇒ Synthèse d'AMPc à partir d'ATP ⇒ Fixation de l'AMPc sur son récepteur de la membrane du REL ⇒ Augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} ⇒ Activation de la PKC ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKC

C. Activation de l'adénylate cyclase par la sous-unité α ⇒ Synthèse d'AMPc à partir d'ATP ⇒ Activation de la PKA ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKA

D. Activation de l'adénylate cyclase par la sous-unité α ⇒ Synthèse d'AMPc à partir d'ATP ⇒ Activation de la PKC ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKC

E. Activation de l'adénylate cyclase par le dimère de sous-unités β et γ ⇒ Synthèse d'AMPc à partir d'ATP ⇒ Fixation de l'AMPc sur son récepteur de la membrane du REL ⇒ Augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} ⇒ Activation de la CaM kinase ⇒ Phosphorylation des substrats de la CaM kinase

13. Concernant les récepteurs couplés aux protéines G activant la voie de la phospholipase C (PLC), la fixation du ligand sur le récepteur a les conséquences suivantes :

A. Activation de la PLC ⇒ Synthèse d'IP3 et de DAG à partir de PIP2 ⇒ Activation de la PKA ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKA

B. Activation de la PLC ⇒ Synthèse d'IP3 à partir de PIP2 ⇒ Activation de la PKC ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKC

C. Activation de la PLC ⇒ Synthèse d'IP3 à partir de PIP2 ⇒ Fixation d'IP3 sur son récepteur de la membrane du REL ⇒ Augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{2+} ⇒ Fixation du Ca^{2+} sur la calmoduline ⇒ Activation de la CaM kinase ⇒ Phosphorylation des substrats de la CaM kinase

D. Activation de la PLC ⇒ Synthèse d'IP3 à partir de PIP2 ⇒ Fixation d'IP3 sur son récepteur de la membrane du REL ⇒ Diminution de la concentration cytosolique de Ca^{2+} ⇒ Inhibition de la CaM kinase

E. Activation de la PLC ⇒ Synthèse de DAG à partir de PIP2 ⇒ Activation de la PKC ⇒ Phosphorylation des substrats de la PKC

14. Concernant les récepteurs muscariniques :

A. Ce sont des canaux ligand-dépendants

B. Leur ligand endogène est la muscarine

C. Ils sont retrouvés sur la membrane plasmique des cellules des muscles cardiaques

D. La fixation de leur ligand provoque l'ouverture des canaux potassiques de la membrane plasmique de la cellule cible

E. La fixation de leur ligand provoque une sortie de charges positives du cytosol vers le milieu extracellulaire et une hyperpolarisation de la cellule cible

15. Concernant les récepteurs des facteurs de croissance :

A. Ce sont des récepteurs enzymes à activité tyrosine kinase

B. La fixation de leur ligand entraîne leur dimérisation et leur activation

C. La fixation de leur ligand entraîne l'activation de la protéine G Ras par l'intermédiaire de Grb2 et Sos

D. La fixation de leur ligand induit des phosphorylations en chaîne et aboutit à l'activation d'une MAP kinase

E. Leur activation module la transcription de gènes cibles

Corrigés formule concours Communications cellulaires

1. **Réponses : A B D et E**
- **C** Il n'y a pas de dispersion du signal dans la communication synaptique car la distance séparant les cellules pré- et post-synaptiques est très courte.

2. **Réponses : A C D et E**
- **B** Les molécules hydrophiles sont reconnues par des récepteurs situés sur la membrane plasmique de la cellule cible.

3. **Réponses : C, D et E**
- **A** Les molécules hydrophobes s'associent à des transporteurs protéiques pour circuler dans le sang.
- **B** Les molécules hydrophobes sont reconnues par de récepteurs intracellulaires. Ce sont les radicaux libres qui n'agissent pas par l'intermédiaire de récepteurs.

4. **Réponses : B et E**
- **A C** et **D** L'insuline, les neurotransmetteurs et les facteurs de croissance sont hydrophiles.

5. **Réponses : B et E**
- **A** Les radicaux libres ne sont pas reconnus par des récepteurs, mais agissent directement sur des enzymes cytosoliques.
- **C** Un antagoniste de la sérotonine est une molécule capable de se fixer sur son récepteur membranaire sans déclencher de réponse (la sérotonine est un neurotransmetteur hydrophile).
- **D** Le curare est un antagoniste de l'acétylcholine.

6. **Réponse : D**
- **A** Ce sont les hormones hydrophobes qui se fixent sur les récepteurs nucléaires.
- **B** L'extrémité N-terminale est variable.
- **C** Le NLS est localisé dans le domaine E
- **E** La région ERH n'est pas située sur le récepteur nucléaire, mais sur l'ADN.

7. **Réponses : A C D et E**
- **B** En absence de ligand, le récepteur est monomérique. C'est la fixation du ligand qui provoque sa dimérisation.

8. **Réponses : A B D et E**
- **C** Le récepteur nicotinique est un canal ionique ligand-dépendant.

9. **Réponses : A B et C**
- **D** La fixation de l'acétylcholine sur les deux sous-unités α provoque l'ouverture du canal.
- **E** L'ouverture du canal provoque la dépolarisation de la cellule musculaire.

10. **Réponse : E**

A Les récepteurs couplés aux protéines G sont des protéines à 7 domaines membranaires.
B Leur ligand est la molécule de signalisation extracellulaire. C'est le premier messager.
C Ils sont couplés à des protéines G trimériques.
D Les protéines G activent directement des effecteurs primaires.

11. **Réponses : A et E**

B Elles sont capables de s'ancrer temporairement au feuillet cytosolique de la membrane plasmique car les sous-unités α et γ sont acylées (= liées de façon covalente à des acides gras).
C La sous-unité α fixe les nucléotides guanyliques (GTP et GDP) et possède l'activité GTPasique (hydrolyse du GTP en GDP + Pi).
D La fixation du ligand déclenche l'échange de GDP par GTP au niveau de la sous-unité α et provoque la dissociation de la protéine G.

12. **Réponse : C**

13. **Réponses : C et E**

14. **Réponses : C D et E**

A les récepteurs muscariniques sont couplés aux protéines G.
B Leur ligand endogène est l'acétylcholine. La muscarine est un ligand exogène (extraite de champignon).

15. **Réponses : A B C D et E**

corrigés

10. Cycle cellulaire et mitose

83 Généralités sur le cycle cellulaire
84 L'interphase
85 Le cycle centriolaire
86 Les phases de la mitose
87 La prophase
88 La prométaphase
89 La métaphase
90 L'anaphase
91 Télophase et cytodiérèse
92 Formule concours Cycle cellulaire et mitose
93 Corrigé formule concours

Généralités sur le cycle cellulaire

1. Généralités

Le cycle cellulaire est une série d'événements organisés et contrôlés au cours desquels **deux cellules filles identiques à la cellule mère sont générées**.
Lors du cycle cellulaire, la cellule effectue 4 tâches essentielles :
– Duplication des organites et des macromolécules,
– Réplication de l'ADN,
– Ségrégation des chromosomes en 2 lots identiques,
– Séparation en 2 par pincement cytoplasmique.

Le cycle cellulaire présente 2 étapes :
- **L'interphase** (en 3 phases : G1, S et G2) ;
- **La mitose** (en 6 phases : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase, télophase et cytocinèse).

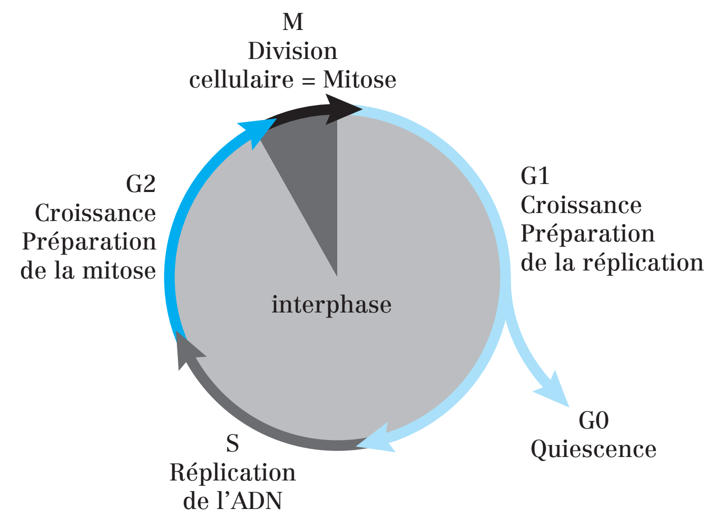


Fig. 83.1 : Les différentes phases du cycle cellulaire

But du cycle cellulaire : assurer la prolifération cellulaire, la croissance des tissus et/ou remplacer les cellules mortes (mort naturelle ou accidentelle).
Le cycle cellulaire concerne **les cellules somatiques mais aussi les cellules germinales** avant la gamétogenèse.

2. Durée du cycle cellulaire

La durée du cycle cellulaire est très variable. Exemples : 30 min chez l'embryon de xénope ; 12 h pour les cellules intestinales ; 1 an pour les cellules hépatiques…

Dans une cellule humaine en culture, **l'interphase** dure en moyenne 23 h. C'est la période comprise entre deux divisions cellulaires. Elle comprend une **phase G1**, une **phase S** et une **phase G2**. Les durées des phases S (10-12 h) et M (1 h) sont relativement constantes. Les durées des phases G2 et surtout G1 sont très variables.

3. Variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire

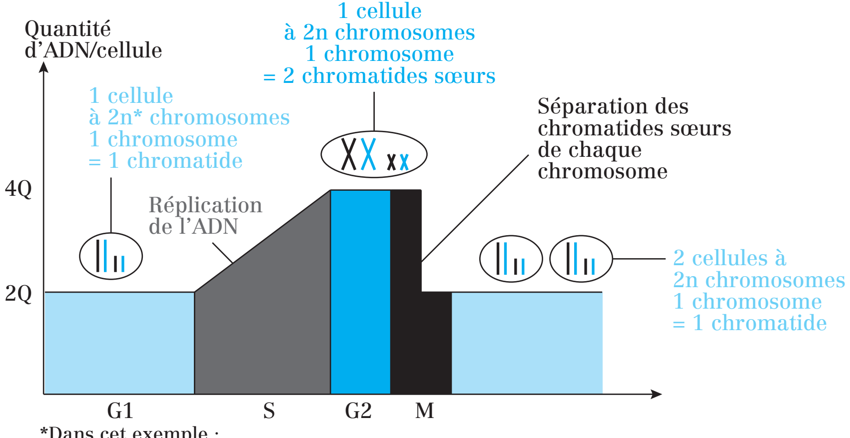


Fig. 83.2 : Variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellullaire

Cette variation concerne les cellules à 2n chromosomes dites diploïdes. On remarquera la multiplication par 2 de la quantité d'ADN au cours de la phase S (les chromosomes passent de 1 à 2 chromatides), étape du cycle cellulaire où se déroule la réplication de l'ADN.

Point cours

- Connaître les deux grandes étapes (dont leur décomposition en sous-phases) du cycle cellulaire ainsi que leurs durées relatives respectives.
- Savoir l'intérêt du cycle cellulaire pour l'organisme eucaryote.
- Connaître les cellules concernées par ce mécanisme.
- Savoir interpréter la variation de la quantité d'ADN au cours du cycle cellulaire tout en faisant le lien avec les différentes phases.

L'interphase

Elle se décompose en 3 phases : G1, S et G2.

1. Phase G1

Phase de croissance et de **reconstitution des réserves** pendant laquelle la cellule synthétise de l'ARN (**transcription**) et des protéines (**traduction**). C'est aussi une phase de « **décision** ».

2. Phase S

Phase essentiellement caractérisée par la **réplication** de l'ADN. Cependant, la **transcription** a encore lieu (en particulier pour les gènes des histones).
La réplication de l'ADN est **semi-conservative** : elle aboutit à la formation de **deux molécules d'ADN** contenant chacune un **brin ancien (= brin parent)** et un **brin nouveau (= brin fils = brin néoformé)**.

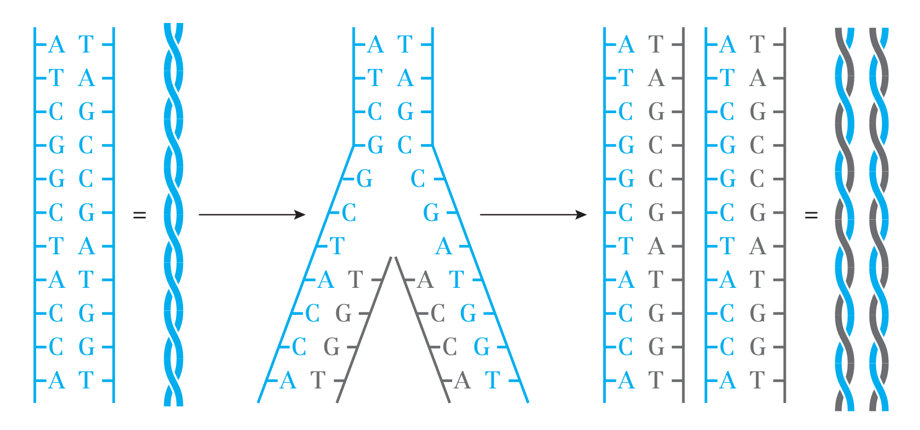


Fig. 84.1 : Mécanisme simplifié de la réplication de l'ADN

On observe également la mise en place de la **cohésine** = complexe protéique en forme d'anneau qui enserre les deux chromatides sœurs.
Ainsi, au fur et à mesure que l'ADN est répliqué, les deux chromatides restent accolées.

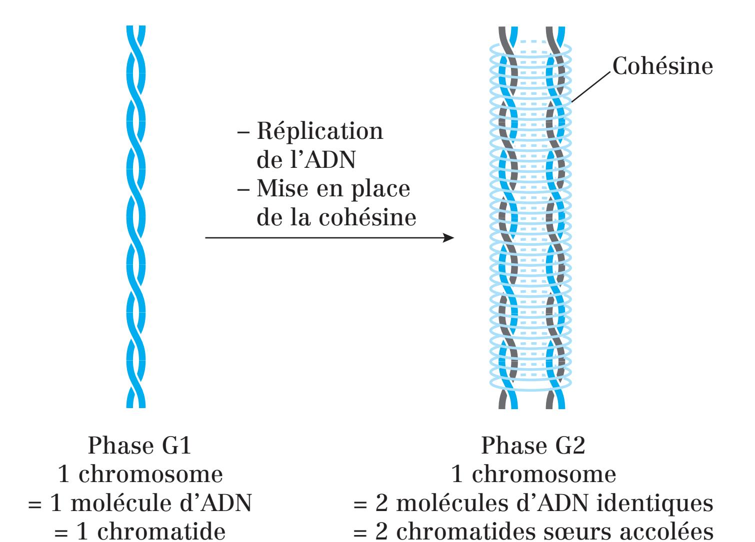


Fig. 84.2 : Rôles des cohésines au cours du cycle cellullaire

3. Phase G2

C'est une phase **d'attente** et de **contrôle** avant de lancer la mitose.

Point cours

- Connaître les événements moléculaires et cellulaires caractéristiques de chacune des phases de l'interphase.
- Savoir expliquer le caractère semi-conservatif de la réplication de l'ADN.

Le cycle centriolaire

1. Définition et rôle du centrosome

a) Définition

Centrosome = centre organisateur des microtubules (MT) ou **MTOC.**
Le centrosome est constitué de 2 **centrioles** perpendiculaires l'un à l'autre et de **matériel péricentriolaire**. Il n'est pas délimité par une membrane et est localisé à l'extérieur du noyau, au centre de la cellule de la majorité des cellules nucléées. Les centrioles sont composés de MT particulièrement stables.

b) Rôle du centrosome

1) **En interphase** : En G1 et G0, le réseau de microtubules s'organise autour d'un centrosome unique souvent situé en position centrale proche du noyau. Il **permet la nucléation des microtubules et organise la forme et la polarité** de la cellule.
2) **Lors de la mitose** : le centrosome, après duplication, **forme les 2 pôles du fuseau mitotique** et assure ainsi la **mise en place du fuseau.**

2. Duplication du centrosome

Tout comme la réplication de l'ADN, la duplication du centrosome :
- a lieu au cours de la **phase S** ;
- est un phénomène **semi-conservatif** ;
- est contrôlée, en partie, par des complexes semblables (complexe Cycline S-Cdk – *Cf.* Chapitre 12).

Le cycle centriolaire

G1 | S | G2 | M

Matériel péricentriolaire
2 centrioles pères
2 centrioles fils
Microtubules

1 centrosome
Écartement des centrioles pères
Développement des centrioles fils
Séparation des centrosomes Nucléation des microtubules = Formation de 2 asters

Fig. 85.1 : Duplication du centrosome

Point cours

- Savoir la définition du centrosome, sa structure et ses rôles au cours du cycle cellulaire.
- Savoir quand a lieu la duplication du centrosome.
- Savoir expliquer le caractère semi-conservatif de la duplication du centrosome.

Les phases de la mitose

En phase G2, les chromosomes sont **dupliqués** mais **décondensés** et se présentent sous forme de **fibres chromatiniennes**. Le passage d'un état interphasique à un état mitotique est déclenché et contrôlé par l'activation brutale de **l'activité kinasique** du **MPF** (*Mitosis Promoting Factor*) : C'est la **transition G2/M** = passage de la phase G2 de l'interphase à l'entrée en mitose.

1. Prophase

Caractéristiques :

- Condensation des fibres chromatiniennes dupliquées et disparition du nucléole.
- Mise en place des **kinétochores**.
- Formation des microtubules mitotiques.
- Séparation des centrosomes.

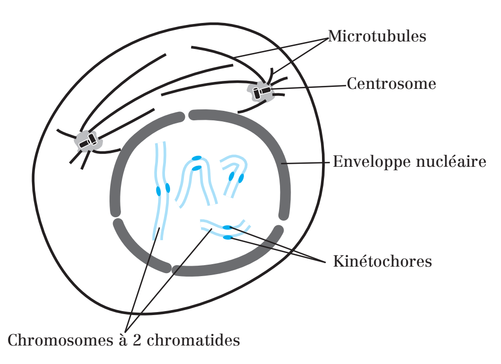


Fig. 86.1 : Prophase

2. Prométaphase

Caractéristiques :

- Rupture de l'enveloppe nucléaire.
- Pénétration des MT du fuseau dans l'espace nucléaire.
- Capture des chromosomes par les MT du fuseau (= **MT kinétochoriens**).

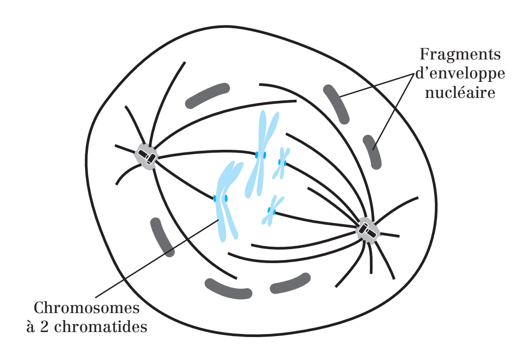


Fig. 86.2 : Prométaphase

3. Métaphase

Caractéristiques :
- **Attachement bipolaire** des chromosomes.
- Formation de la **plaque métaphasique**.

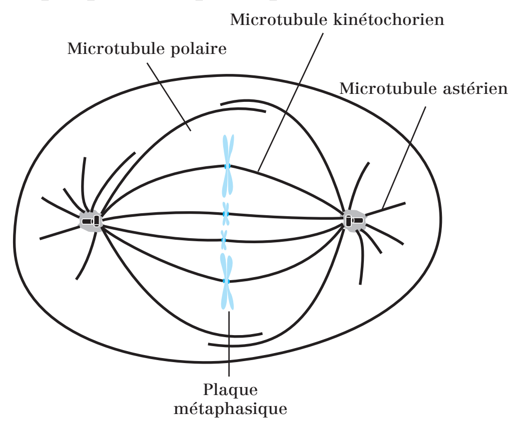


Fig. 86.3 : Métaphase

4. Anaphase

Caractéristiques :
- Séparation des chromatides sœurs.
- Déplacement des chromosomes fils vers les pôles.

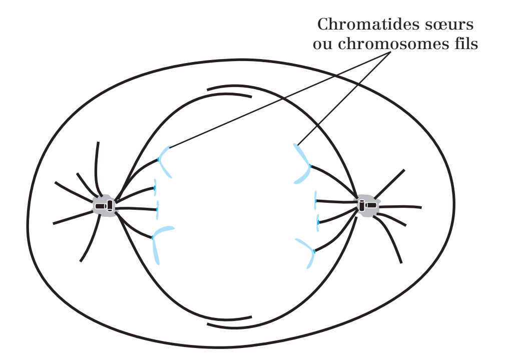


Fig. 86.4 : Anaphase

5. Télophase

Caractéristiques :

– Arrivée des chromosomes fils aux pôles.
– Reconstitution de l'enveloppe nucléaire.
– Décondensation des chromosomes.
– Mise en place de **l'anneau contractile**.

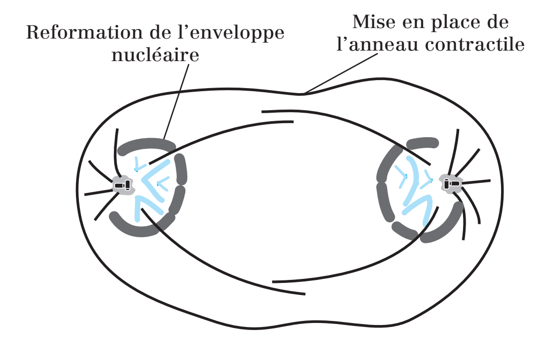


Fig. 86.5 : Télophase

6. Cytodiérèse

Caractéristiques :

– Séparation des 2 cytoplasmes.
– Reconstitution d'un réseau de MT interphasiques.
– Reconstitution du noyau.

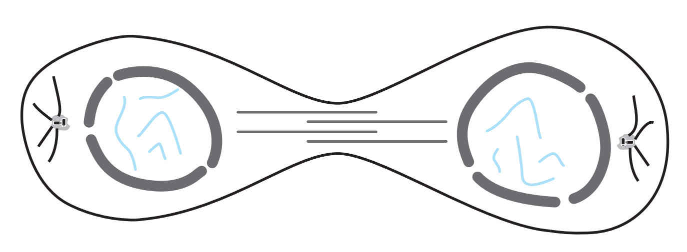


Fig. 86.6 : Cytodiérèse

Point cours

– Connaître les six phases de la mitose ainsi que les caractéristiques moléculaires et cellulaires de chacune d'elles.

La prophase

1. Condensation de la chromatine

Les chromosomes se compactent et deviennent visibles au microscope optique. Le passage d'une fibre chromatinienne interphasique à un chromosome métaphasique (50 fois plus court) est lié à :

- des modifications post-traductionnelles **d'histones** et de **protéines de la charpente** ;
- l'association à l'ADN de protéines différentes en interphase et en mitose.

Ces modifications sont contrôlées directement ou indirectement par le MPF (*Mitosis Promoting Factor* = Facteur promoteur de la mitose).

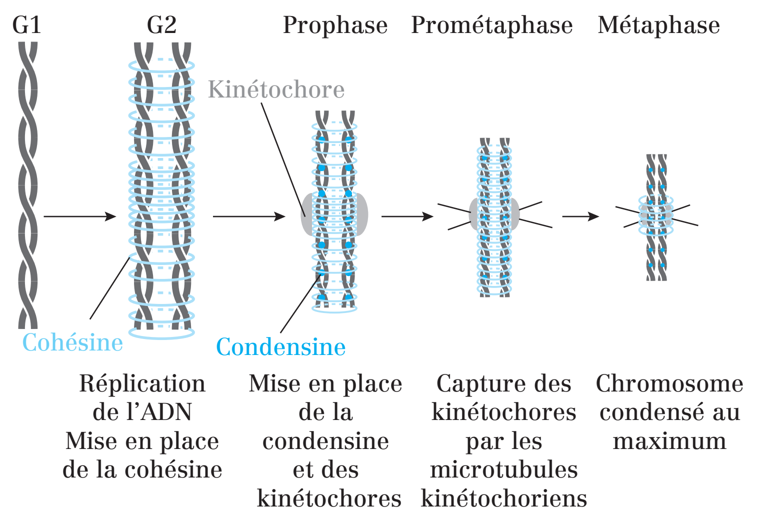


Fig. 87.1 : Rôles des cohésines et condensines au cours du cycle cellulaire

a) Augmentation de la compaction des nucléosomes

Consécutive à la phosphorylation des histones :

- les **histones H1** sont phosphorylés par le MPF ;
- les **histones H3** sont phosphorylés par une kinase activée par le MPF.

b) Individualisation des deux chromatides

Par la topoisomérase II qui coupe, re-soude et démêle l'ADN. La topo-isomérase II est localisée à la base des boucles de l'ADN.

c) Formation des boucles de l'ADN (= surenroulement)

Par les **condensines** : la condensine forme un anneau enserrant les boucles de compaction de la même chromatide.
La **condensine** est phosphorylée par le MPF, ce qui lui permet de se fixer à l'ADN en prophase (elle est cytoplasmique en interphase).

d) Raccourcissement de l'axe chromosomique

Par les **cohésines**. Celles-ci forment un anneau enserrant deux chromatides.

2. Formation des kinétochores

Les **kinétochores** sont un ensemble de protéines qui s'organisent sur le centromère.
Les **microtubules kinétochoriens** viennent s'accrocher au niveau des kinétochores.

3. Mise en place du fuseau mitotique

La mise en place du fuseau se fait en trois étapes :

1) Destruction du réseau de microtubules interphasique et mise en place de nouveaux microtubules plus dynamiques.
2) Séparation des centrosomes dupliqués.
3) Structuration du fuseau.

Ces étapes ont lieu grâce à l'action coordonnée de protéines motrices de deux sortes : les **kinésines** (moteur +) et les **dynéines** (moteur –).

Point cours

- Se rappeler de la signification de chromosome à deux chromatides.
- Connaître les raisons de la formation du chromosome métaphasique.
- Connaître les phénomènes moléculaires à l'origine de la formation du chromosome métaphasique et les protéines impliquées dans ces mécanismes.
- Connaître l'élément central à l'origine de ce contrôle et savoir faire le lien avec la régulation du cycle cellulaire (chapitre 12).
- Connaître les kinétochores, leur localisation sur le chromosome métaphasique et l'intérêt de ces structures.
- Connaître les étapes de mise en place du fuseau mitotique et les molécules nécessaires à ce mécanisme.

La prométaphase

La prométaphase est surtout caractérisée par la rupture de l'enveloppe nucléaire.

Cette rupture est **due à l'activation du MPF**. Ainsi, les étapes conduisant à la rupture de l'enveloppe nucléaire sont les suivantes :

1) Activation du MPF.
2) Phosphorylation des lamines par le MPF.
3) Dépolymérisation des lamines et de la lamina nucléaire.
4) Rupture de l'enveloppe nucléaire.

La rupture de l'enveloppe a deux conséquences :

– permettre aux microtubules de rentrer en contact avec les chromosomes ;
– permettre l'apport de facteurs nucléaires stabilisant le fuseau.

Point cours

– Connaître l'événement principal de la prométaphase.
– Connaître l'élément central à l'origine de ce contrôle et savoir faire le lien avec la régulation du cycle cellulaire (chapitre 12).
– Connaître les étapes de la rupture de l'enveloppe nucléaire.
– Connaître les conséquences de cette rupture.

La métaphase

En métaphase, tous les chromosomes sont attachés de façon **bipolaire** et disposés sur le **plan équatorial** pour former la **plaque métaphasique**. Les chromosomes oscillent autour d'une position équatoriale.
Les chromosomes sont disposés ainsi et maintenus au niveau du fuseau mitotique qui est composé de trois sortes de microtubules :
– les microtubules **polaires** ;
– les microtubules **astériens** (ou astraux) ;
– les microtubules **kinétochoriens**.

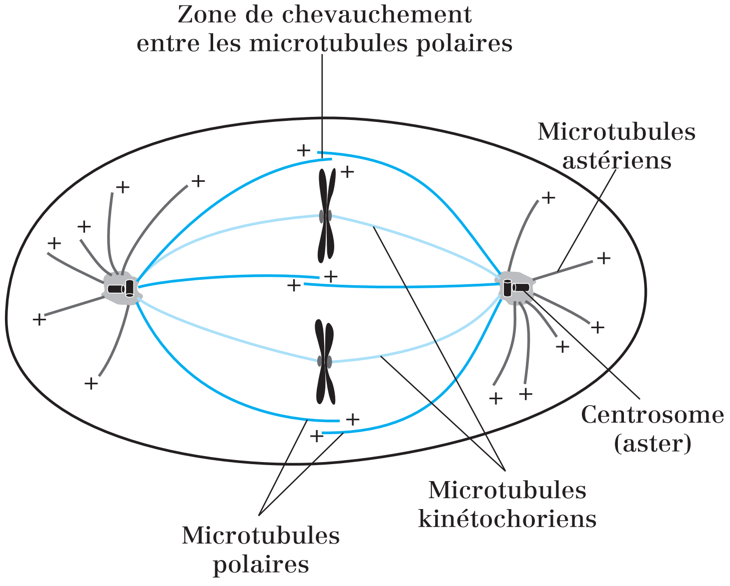


Fig. 89.1 : Disposition des chromosomes et du fuseau mitotique au cours de la métaphase.

Bien que soumises à des tensions opposées de la part des microtubules kinétochoriens, les **chromatides sœurs restent associées** grâce à la **cohésine**.

Point cours

– Savoir décrire la plaque métaphasique ou plaque équatoriale.
– Connaître les trois sortes de microtubules entrant dans la formation du fuseau mitotique.
– Connaître l'orientation +/- de ces microtubules au sein du fuseau.

L'anaphase

Le but de l'anaphase est de **séparer les chromatides sœurs de chaque chromosome** et de déplacer les deux lots identiques de chromosomes vers les pôles du fuseau. Deux mécanismes sont nécessaires pour accomplir cela :

1) **Dégradation des cohésines** qui maintiennent les deux chromatides sœurs associées. La cohésine est dégradée par la **séparase**.

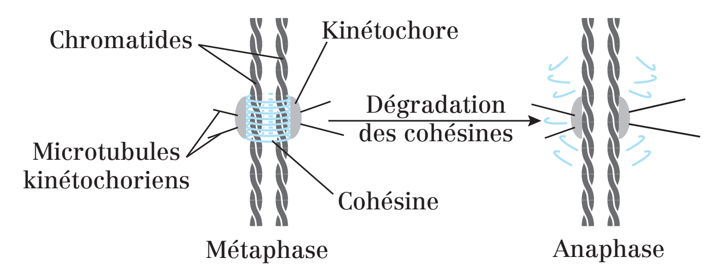
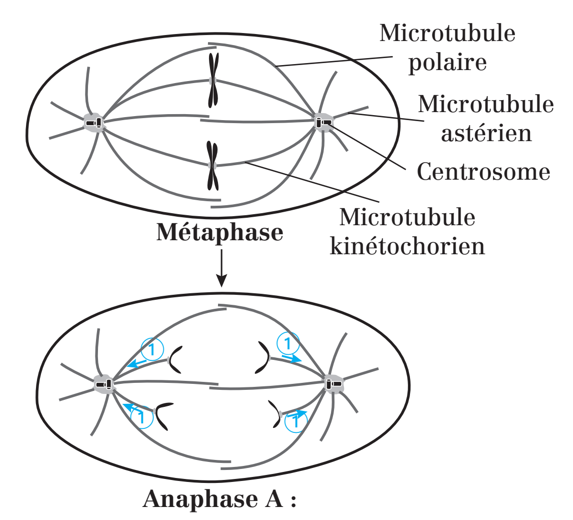


Fig. 90.1 : Conséquence de la dégradation des cohésines par la séparase

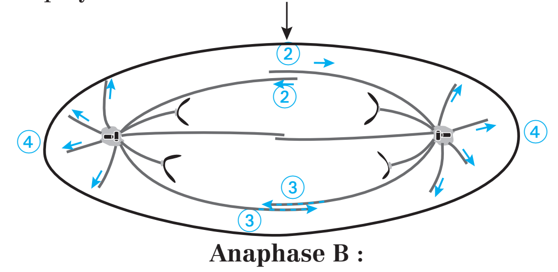
2) **Mise en place de forces de traction** pour tirer les chromatides sœurs vers les pôles opposés.

– Lors de **l'anaphase A**, les microtubules kinétochoriens se dépolymérisent et la longueur du fuseau reste constante.
– Lors de **l'anaphase B**, les centrosomes s'éloignent et le fuseau s'allonge.

L'anaphase



① Dépolymérisation des microtubules kinétochoriens



② Glissement des microtubules polaires chevauchants
③ Polymérisation des microtubules polaires
④ Traction des centrosomes au niveau des microtubules astériens

Fig. 90.2 : Forces de séparation des chromosomes lors de l'anaphase

L'anaphase A se déclenche en premier, puis les deux phases sont **concomitantes**.

Point cours

- Connaître le but de l'anaphase.
- Connaître les événements moléculaires et cellulaires à l'origine de ce mécanisme.
- Connaître l'élément central à l'origine de ce contrôle et savoir faire le lien avec la régulation du cycle cellulaire (chapitre 12).

Télophase et cytodiérèse

1. La télophase

En télophase, le **MPF est inactivé** et les protéines (**lamines, condensines**…), phosphorylées précédemment par le MPF, sont déphosphorylées par des **phosphatases**.
Conséquences :
– reformation de l'enveloppe nucléaire (lamines) ;
– décondensation des chromosomes (condensines).

2. Cytodiérèse

C'est la **séparation des deux cellules filles par division du cytoplasme.**
Dans les cellules animales, un **anneau contractile** se forme à l'équateur de la cellule. Il est composé **d'actine** et de **myosine**. C'est une structure transitoire qui disparaît une fois la cellule clivée en deux.
La déphosphorylation de la myosine permet son contact avec l'actine.

En fin de cytodiérèse :
– les microtubules polaires sont resserrés au centre de la cellule ;
– seul un **pont cytoplasmique** relie les deux cellules filles : c'est le **corps intermédiaire** ;
– la rupture du corps intermédiaire marque la fin de la division cellulaire.

Remarque : Lors de la mitose, la division du noyau (**caryocinèse**) précède la division du cytoplasme (**cytodiérèse ou cytocinèse**).

Télophase et cytodiérèse

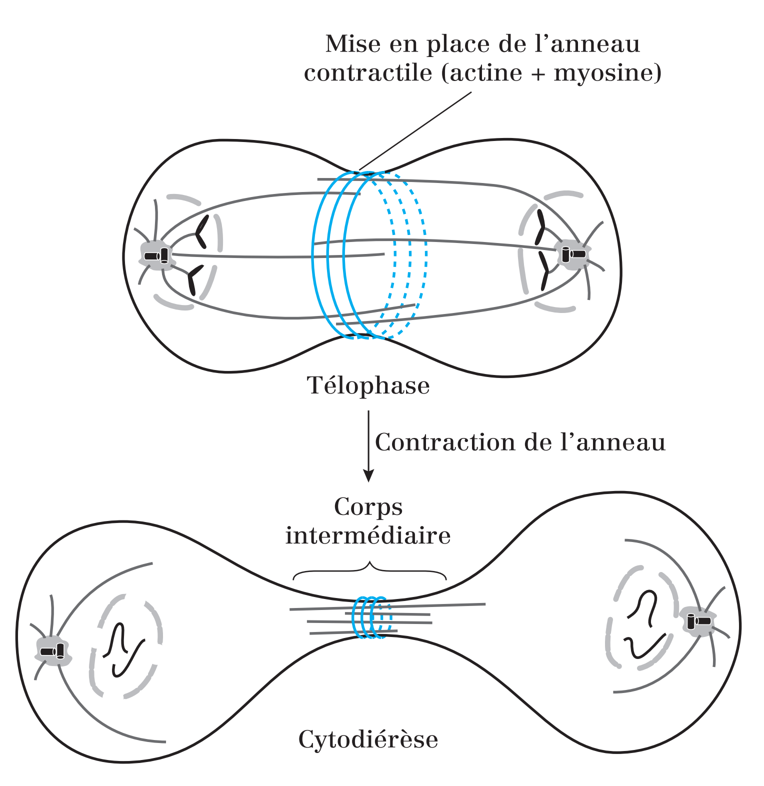


Fig. 91.1 : Télophase suivie de cytodiérèse

Point cours

- Savoir définir la cytodiérèse.
- Connaître les événements moléculaires et cellulaires caractéristiques de la télophase et de la cytodiérèse.
- Savoir faire le lien entre les événements de la télophase et la régulation du cycle cellulaire (chapitre 12).
- Savoir faire le bilan cellulaire de la mitose.

Formule concours Cycle cellulaire et mitose

1. Concernant le cycle cellulaire :

A. L'interphase est la période de temps qui sépare deux divisions cellulaires
B. La durée de l'interphase est la même pour toutes les cellules eucaryotes
C. La phase G0 est une des phases de l'interphase
D. Lors de la mitose, les étapes suivantes se succèdent : prophase, prométaphase, métaphase, anaphase, télophase et cytodiérèse
E. La durée de la mitose est relativement constante : environ 1h

2. Une cellule somatique humaine :

A. contient 46 chromosomes en phase G1
B. contient 92 chromosomes en phase G2
C. contient 46 molécules d'ADN en phase G1
D. contient 92 molécules d'ADN en phase G2
E. contient la même quantité d'ADN en phase G1 et en phase G2

3. Concernant l'interphase :

A. La cohésine se met en place pendant la phase G1
B. La phase G1 est une phase de croissance cellulaire durant laquelle se déroulent simultanément la réplication, la transcription et la traduction
C. L'ADN est répliqué selon un mécanisme semi-conservatif
D. La cohésine est une protéine jouant un rôle majeur dans la condensation de l'ADN
E. La phase G2 est considérée comme une phase de décision

4. Concernant le centrosome :

A. Le centrosome est composé de deux centrioles perpendiculaires et de matériel péricentriolaire
B. Les centrioles sont composés de microtubules très labiles
C. Le centrosome et l'ADN se dupliquent pendant l'interphase
D. Chaque centrosome fils est composé d'un centriole père et d'un centriole fils car la réplication est semi-conservative
E. Les centrosomes fils entrent dans la composition des pôles du fuseau mitotique

5. Concernant les différentes phases de la mitose :
- **A.** Lors de la cytodiérèse, les cytoplasmes des cellules filles se séparent grâce à l'anneau contractile
- **B.** Les chromatides sœurs se séparent pendant la métaphase
- **C.** L'enveloppe nucléaire se reconstitue pendant la télophase
- **D.** La chromatine commence à se condenser en prométaphase
- **E.** La chromatine commence à se décondenser en télophase

6. Concernant les différentes phases de la mitose :
- **A.** Le nucléole disparaît en prophase
- **B.** En métaphase, les deux kinétochores de chaque chromosome sont reliés à un pôle différent de la cellule
- **C.** La prométaphase est marquée par la rupture de l'enveloppe nucléaire
- **D.** L'anneau contractile se met en place pendant la cytodiérèse
- **E.** Les kinétochores se fixent aux chromatides pendant la prométaphase

7. Concernant la chromatine et la mitose :
- **A.** L'ADN atteint son état de condensation maximale pendant la métaphase
- **B.** La condensation de l'ADN est due à la phosphorylation des nucléotides par le MPF
- **C.** La condensation de l'ADN est due à la phosphorylation des histones nucléosomiques par le MPF
- **D.** La condensine permet la formation de boucles d'ADN
- **E.** La topoisomérase II permet l'individualisation des chromatides sœurs de chaque chromosome

8. Concernant le fuseau mitotique :
- **A.** La mise en place du fuseau a lieu pendant la prophase
- **B.** Les myosines sont des protéines motrices associées aux microtubules qui jouent un rôle majeur dans la mise en place du fuseau mitotique
- **C.** Les kinétochores sont des portions d'ADN localisées au niveau des centromères
- **D.** Les microtubules kinétochoriens relient les chromatides aux centrosomes
- **E.** Lors de la métaphase, les microtubules astériens provenant des pôles opposés se chevauchent à l'équateur de la cellule

9. Concernant la mitose :

A. La phosphorylation des lamines par le MPF conduit à la rupture de l'enveloppe nucléaire
B. La phosphorylation des cohésines par le MPF conduit à la séparation des chromatides sœurs
C. L'anaphase A se caractérise par un raccourcissement des microtubules kinétochoriens
D. L'anaphase B se caractérise par un allongement du fuseau mitotique
E. L'anneau contractile est composé d'actine et de myosine

10. Concernant la mitose :

A. La cytodiérèse a lieu suite à la caryocinèse
B. La contraction de l'anneau d'actine et de myosine fait apparaître le corps intermédiaire pendant la télophase
C. L'inactivation du MPF couplée à l'activation de phosphatases provoque la déphosphorylation des lamines expliquant la décondensation de l'ADN en télophase
D. En métaphase, chaque chromosome est composé de 2 chromatides sœurs, chacune étant reliée au même centrosome
E. En télophase, les chromosomes sont séparés en 2 lots et composés de 2 chromatides

Corrigés formule concours
Cycle cellulaire et mitose

1. **Réponses A, D et E.**
- **B** La durée de G1 et G2 est relativement variable d'un type cellulaire à l'autre.
- **C** L'interphase n'est composée que des phases G1, S et G2.

2. **Réponses A, C et D.**
- **B** Une cellule somatique humaine contient 46 chromosomes en phase G2, et chaque chromosome est composé de 2 chromatides (= 2 molécules d'ADN), soit un totale de 92 molécules d'ADN.
- **E** Une cellule somatique humaine contient deux fois plus d'ADN en G2 qu'en G1 car l'ADN a été répliqué en phase S.

3. **Réponse C.**
- **A** La cohésine se met en place pendant la phase S.
- **B** La réplication se déroule pendant la phase S.
- **D** La cohésine maintient les chromatides sœurs accolées.
- **E** La phase G1 est la phase de décision. La phase G2 est une phase d'attente et de contrôle.

4. **Réponses A, C, D et E.**
- **B** Les centrioles sont composés de microtubules très stables.

5. **Réponses A, C et E.**
- **B** Les chromatides sœurs se séparent pendant l'anaphase.
- **D** La chromatine commence à se condenser en prophase.

6. **Réponses A, B et C.**
- **D** L'anneau contractile se met en place pendant la télophase.
- **E** Les microtubules se fixent aux kinétochores pendant la prométaphase.

7. **Réponses A, D et E.**
- **B** Les nucléotides de l'ADN ne sont pas phosphorylés par le MPF.
- **C** La condensation de l'ADN est due à la phosphorylation des histones H1 (= non nucléosomiques) par le MPF.

8. **Réponses A et D.**
- **B** Les kinésines et les dynéines sont des protéines motrices associées aux microtubules qui jouent un rôle majeur dans la mise en place du fuseau.
- **C** Les kinétochores sont des complexes protéiques localisés au niveau des centromères.
- **E** Les microtubules polaires provenant des pôles opposés se chevauchent à l'équateur de la cellule.

9. **Réponses A, C, D et E.**

B La dégradation des cohésines par la séparase conduit à la séparation des chromatides sœurs.

10. **Réponse A.**

B Le corps intermédiaire est visible pendant la cytodiérèse.

C la déphosphorylation des lamines explique la reformation de l'enveloppe nucléaire.

D Chaque chromatide est liée à un centrosome différent.

E En télophase, les chromosomes sont composés d'une seule chromatide.

94 Généralités sur la méiose
95 Méiose I = Division réductionnelle
96 Méiose II = Division équationnelle
97 Comparaison mitose/méiose
98 La méiose, source de variation génétique
99 Formule concours La méiose
100 Corrigé formule concours

11. Méiose

Généralités sur la méiose

1. Caractéristiques de la méiose

• La méiose est un phénomène qui intervient dans la formation des cellules sexuelles ou **gamètes**. La méiose concerne donc la lignée des **cellules germinales**, localisées dans les **gonades** (glandes génitales).

Note : la mitose concerne les **cellules somatiques** qui restent diploïdes et forment les tissus et les organes.

• La méiose est un mécanisme particulier de division cellulaire qui implique une réduction du nombre de chromosomes : elle permet d'obtenir **4 cellules filles haploïdes** (n chromosomes) **à partir d'une cellule mère diploïde** (2n chromosomes).

• Les cellules filles ne sont pas identiques à la cellule mère. Elles sont également différentes les unes des autres : **la méiose est créatrice de variations génétiques**.

La méiose est précédée par une seule phase de réplication suivie de deux divisions successives :

- la **méiose I**, ou **division réductionnelle** : le nombre de chromosomes est réduit de moitié ;
- la **méiose II**, ou **division équationnelle**.

Plusieurs étapes de la méiose ressemblent à celles de la mitose.

Le cycle du développement humain montre que les gamètes (ie les ovocytes et les spermatozoïdes) sont formés par méiose et ne subissent pas de mitose. Ce sont les seules cellules haploïdes de l'organisme (n = 23 chromosomes).

La **fécondation** est l'union de deux gamètes. Elle aboutit à la formation d'un **zygote** qui se divisera par mitoses successives pour aboutir à la formation d'un organisme pluricellulaire diploïde (n = 46 chromosomes).

Généralités sur la méiose

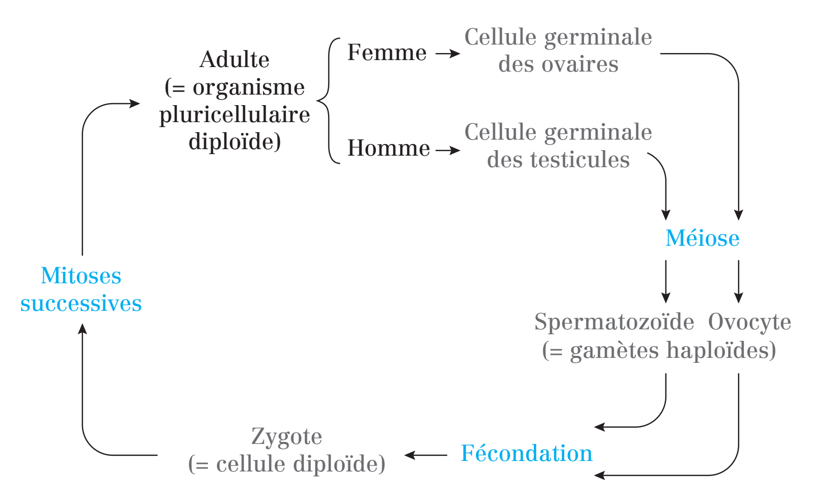
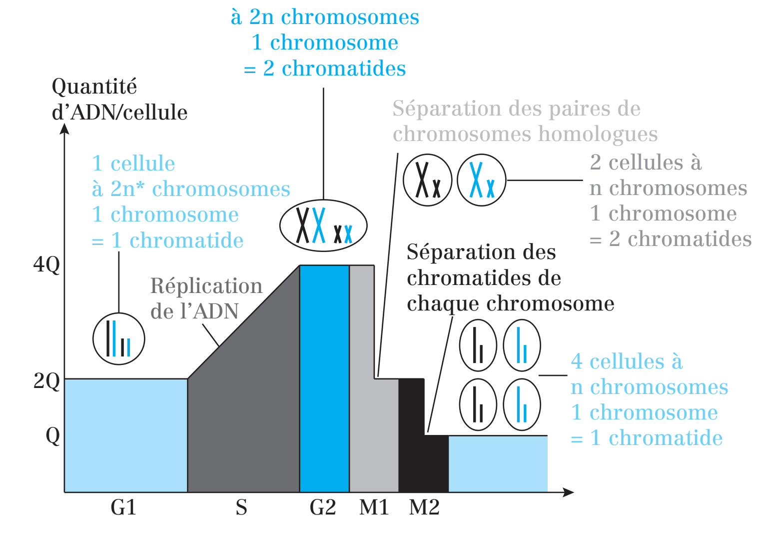


Fig. 94.1 : Le cycle de la vie humaine

2. Variations de la quantité d'ADN au cours de la méiose



*Dans cet exemple :
– n = 2 : la cellule mère contient 2 paires de chromosomes (1 paire de grands chromosomes et 1 paire de petits chromosomes)
– le chromosome noir est d'origine paternelle
– le chromosome bleu est d'origine maternelle

Fig. 94.2 : Variation de la quantité d'ADN au cours de la méiose (M1 : méiose I ; M2 : méisose II)

Cours

Les chromosomes se dupliquent pendant la phase S, donc :
- en G1, il y a 2n chromosomes et 1 chromosome est formé d'une seule chromatide ;
- en G2, il y a 2n chromosomes et 1 chromosome est formé de 2 chromatides.

Le centrosome se duplique également pendant la phase S.

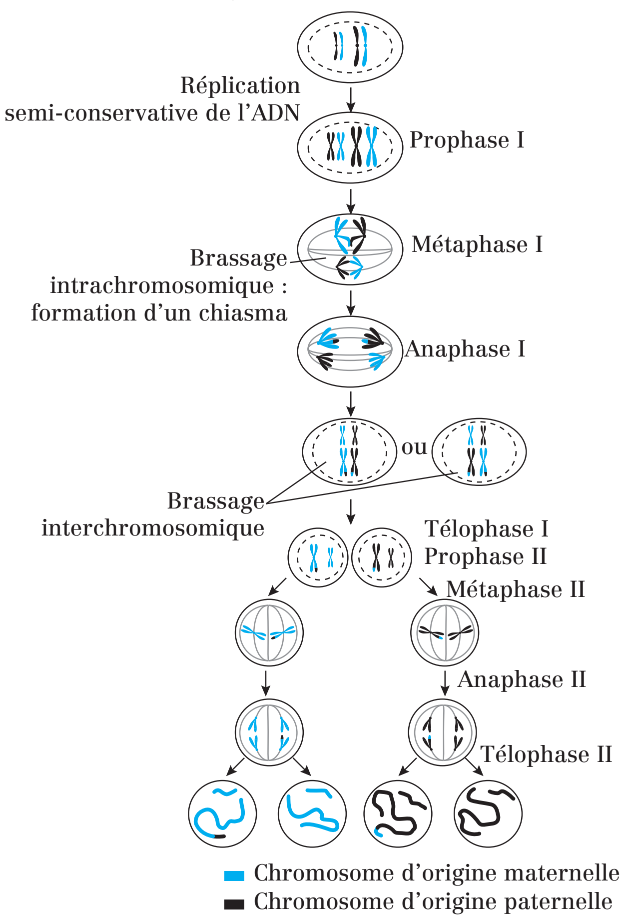


Fig. 94.3 : Les étapes de la méiose

Point cours

- Connaître les cellules concernées par le phénomène de méiose.
- Connaître les deux divisions de méiose (ordre chronologique et les deux appellations).
- Savoir l'intérêt de la réduction du nombre de chromosomes.
- Savoir interpréter la variation de la quantité d'ADN au cours de la méiose tout en faisant le lien avec les différentes phases.
- Savoir commenter un schéma illustrant les deux divisions de méiose tout en mettant l'accent sur l'aspect qualitatif et quantitatif des chromosomes.

Méiose I = Division réductionnelle

1. Prophase I

Cette étape peut occuper 90 % ou plus de la durée totale de la méiose.
La prophase I, plus complexe qu'une prophase de mitose, est subdivisée en **5 sous-phases** qui sont : **Leptotène, Zygotène, Pachytène, Diplotène et Diacinèse.**

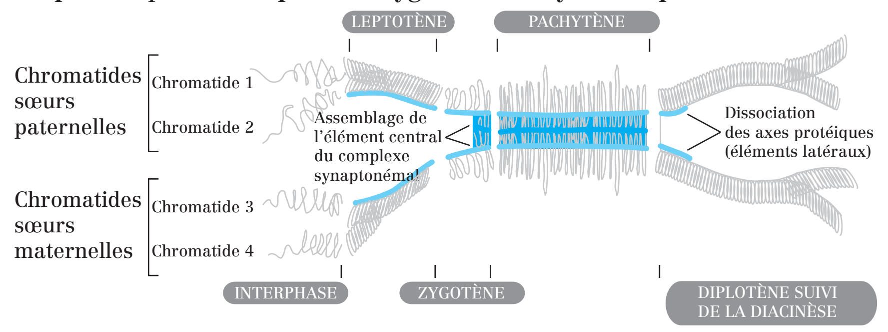


Fig. 95.1 : Appariements et séparations des chromosomes au cours des 5 sous-phases de la méiose

a) Leptotène

Début de condensation des chromosomes (les deux chromatides de chaque chromosome ne sont pas encore visibles). Les chromatides sont **attachées à l'enveloppe nucléaire.**

b) Zygotène

- Les **chromosomes homologues** s'apparient.
- Mise en place du **complexe synaptonémal** = structure protéique composée d'éléments parallèles, visibles en MET et unissant les chromatides des deux **chromosomes homologues** intimement **appariées**.

Que sont les chromosomes homologues ?

Un noyau diploïde contient deux versions très similaires de chaque chromosome. Pour chaque paire de **chromosome autosomique (= non sexuel)**, l'un provient du parent mâle (chromosome paternel), l'autre du parent femelle (chromosome maternel). Ces deux versions, qui sont très similaires mais n'ont pas la même séquence d'ADN, sont appelées **homologues.**

c) Pachytène

Les chromosomes homologues **s'apparient sur toute la longueur grâce au complexe synaptonémal** et forment une structure appelée **bivalent** ou **tétrade** (car elle contient 4 chromatides).

L'appariement permet la **recombinaison génétique** (ou **crossing-over**) : un fragment de chromatide maternelle **peut être échangé** avec le fragment correspondant de chromatide paternelle homologue. On parle de **brassage intra-chromosomique**.
Au niveau de chaque crossing-over, les deux homologues sont physiquement connectés en certains points spécifiques, visibles au microscope électronique, appelés **chiasmas**.

d) Diplotène

Le complexe synaptonémal **se dissocie** et permet la visualisation des chromatides individualisées et des chiasmas.

e) Diacinèse

- Ressemble à une prométaphase de mitose : les chromosomes subissent un phénomène de **condensation supplémentaire et se détachent** de l'enveloppe nucléaire.
- L'enveloppe nucléaire **se fragmente.**
- Le **fuseau se forme** et les microtubules **s'accrochent aux kinétochores** des chromosomes.
- Les chromosomes homologues sont attachés entre eux seulement **par leurs chiasmas.**

2. Métaphase I

La condensation des chromosomes est maximale. Les paires d'homologues **s'alignent sur la plaque équatoriale.**

3. Anaphase I

Les **paires de chromosomes homologues se séparent** et chaque homologue se déplace vers un pôle différent.

ATTENTION ! Les deux chromatides sœurs d'un même chromosome sont maintenues ensemble par la **cohésine**. Les chromatides sœurs de chaque chromosome restent donc liées et se dirigent vers le même pôle : **ce sont les paires de chromosomes qui se séparent, et non les chromatides sœurs !**
En fin d'anaphase I, un chromosome est donc **encore composé de deux chromatides.**

4. Télophase I et cytocinèse

Les chromosomes **atteignent les pôles pour former deux lots haploïdes** de chromosomes.

La cytocinèse est la division des cytoplasmes des deux cellules filles. Elle s'effectue grâce à **l'anneau contractile**, comme dans le cas de la mitose.

Point cours

- Connaître dans l'ordre et en détail les cinq sous-phases de la prophase I, savoir en particulier le rôle et l'évolution du complexe synaptonémal au cours de ces sous-phases.
- Connaître la notion de chromosome homologue.
- Savoir à quel moment a lieu la recombinaison génétique ou crossing-over. Savoir définir ce phénomène.
- Connaître les événements moléculaires et cellulaires caractéristiques des autres phases de la méiose I : métaphase I, anaphase I et télophase I.
- Connaître le bilan cellulaire et chromosomique de la méiose I.

Méiose II : Division équationnelle

Cette division, dans son principe, **se rapproche d'une mitose.**

Remarque : **l'interphase II ou intercinèse** est une phase facultative où, chez certaines espèces, un intervalle de temps s'écoule entre les deux divisions et l'enveloppe nucléaire se reforme. Chez d'autres, les cellules passent directement de méiose I en méiose II (ex : il n'y a pas de reformation de l'enveloppe pendant l'ovogenèse).

ATTENTION ! Dans tous les cas, il n'y a jamais de réplication d'ADN entre la méiose I et la méiose II.

1. Prophase II

- L'enveloppe nucléaire se fragmente, **dans le cas où elle s'était reformée.**
- Un **nouveau fuseau** se forme.
- Les **microtubules s'accrochent** aux kinétochores.

2. Métaphase II

Les chromosomes **s'alignent sur la plaque équatoriale.**

3. Anaphase II

- Les **chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent** et se dirigent vers les pôles opposés.
- En fin d'anaphase II, **un chromosome** est donc composé **d'une seule chromatide**.

4. Télophase II et cytocinèse

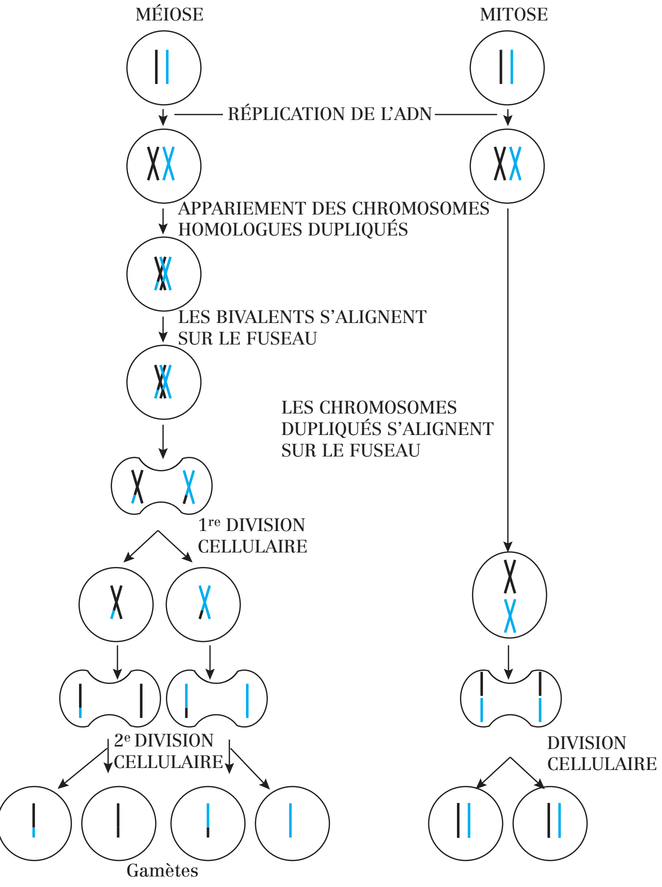
- Les chromosomes atteignent les pôles pour former **deux lots haploïdes de chromosomes** autour desquels **l'enveloppe nucléaire se reforme.**
- Les chromosomes commencent à **se décondenser.**
- La cytocinèse permet l'obtention de **quatre cellules filles haploïdes.**

Bilan de la méiose : une cellule diploïde (2n) a permis l'obtention de 4 cellules filles haploïdes (n).

Point cours

– Connaître les événements moléculaires et cellulaires caractéristiques des phases de la méiose II.
– Connaître le bilan cellulaire et chromosomique de la méiose II et de la méiose en général.
– Connaître les similitudes de la méiose II avec la mitose.

Comparaison mitose/méiose



Dans cet exemple :
– n = 1. La cellule mère contient 1 seule paire de chromosomes.
– le chromosome noir est d'origine paternelle.
– le chromosome bleu est d'origine maternelle.

Fig. 97.1 : Comparaison de la méiose et de la mitose
(par souci de simplicité, une seule paire de chromosomes homologues est représentée)

Point cours

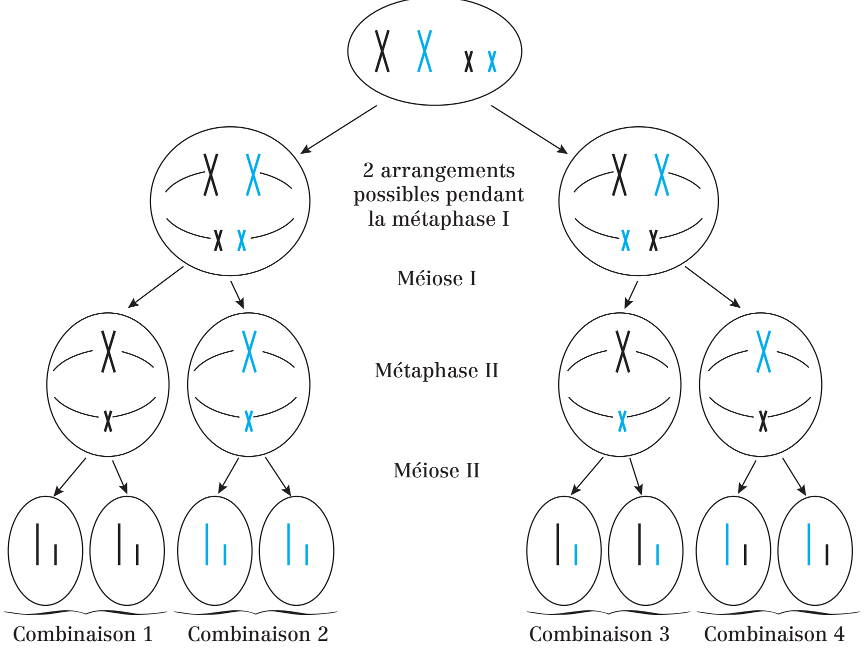
– Savoir comparer mitose et méiose.
– Savoir commenter les différences entre mitose et méiose d'un point de vue du matériel chromosomique et du bilan cellulaire.

La méiose, source de variation génétique

À part les vrais jumeaux, deux individus issus de mêmes parents ne sont pas génétiquement identiques.
Cela est dû au fait que, longtemps avant la fusion des deux gamètes, **deux types de brassage génétique ont déjà eu lieu au cours de la méiose.**

1. Assortiment indépendant des chromosomes = brassage inter-chromosomique

Le premier type de brassage résulte de la **répartition au hasard des homologues maternels et paternels entre les cellules filles au cours de la méiose I** : chaque gamète reçoit un mélange différent de chromosomes maternels et paternels.



Dans cet exemple :
– n = 2. La cellule mère contient 2 paires de chromosomes (1 grande et 1 petite).
– les chromosomes noirs sont d'origine paternelle.
– les chromosomes bleu sont d'origine maternelle.

Fig. 98.1 : Brassage des chromosomes en division I de méiose

- Par ce seul processus, une cellule germinale contenant n paires de chromosomes peut générer 2^n combinaisons possibles de gamètes.
- Chez l'homme, où n = 23, chaque individu peut produire 2^{23}, soit $8{,}4.10^G$ gamètes génétiquement différents.
- En réalité, ce nombre est encore plus élevé à cause d'un second type de brassage : le brassage intrachromosomique.

2. Crossing-over (brassage intra-chromosomique)

Le **crossing-over** (ou **enjambement**) est un processus qui a lieu **au cours de la prophase I** et dans lequel des segments de chromosomes homologues sont échangés.

Le crossing-over implique la **cassure des doubles hélices d'ADN maternelle et paternelle** de chacune des deux chromatides et **leur échange de fragments de façon réciproque** par un processus appelé **recombinaison génétique**.

Les événements de recombinaison génétique sont catalysés par les **nodules de recombinaison**. Ce sont des complexes protéiques multienzymatiques.

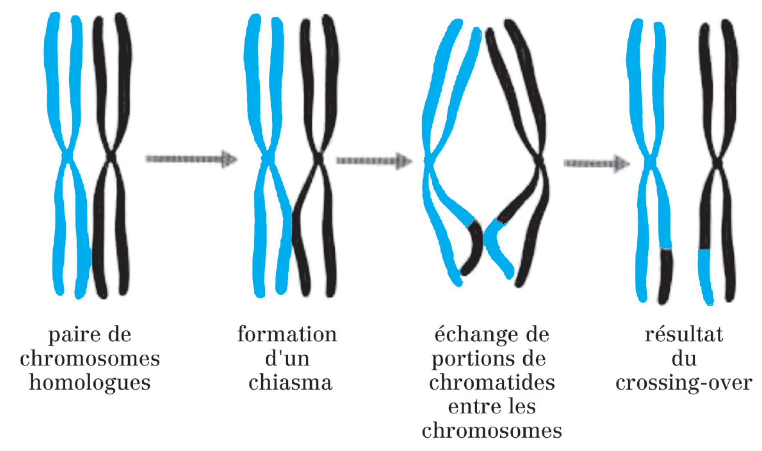


Fig.98.2 : Crossing-over lors de la prophase I de méiose

Point cours

- Comprendre l'intérêt des brassages génétiques caractéristiques de la méiose.
- Connaître et comprendre le brassage inter-chromosomique. Savoir le situer au cours de la méiose.
- Connaître et comprendre le brassage intra-chromosomique. Savoir le situer au cours de la méiose.

Formule concours Méiose

1. La méiose :
- **A.** est un mode de division caractéristique des cellules somatiques
- **B.** permet d'obtenir les gamètes
- **C.** permet d'obtenir 4 cellules filles haploïdes à partir d'une cellule mère diploïde
- **D.** permet d'obtenir des cellules filles haploïdes car elle n'est pas précédée par une phase de réplication du matériel génétique
- **E.** génère des variations génétiques

2. Concernant la méiose :
- **A.** La première et la deuxième division de méiose sont précédées par la duplication du matériel génétique
- **B.** La première division de méiose est qualifiée de réductionnelle
- **C.** Lors de la première division de méiose, la quantité d'ADN par cellule diminue de moitié
- **D.** Lors de la deuxième division de méiose, le nombre de chromosomes par cellule diminue de moitié
- **E.** Lors de la division équationnelle, les chromatides de chaque chromosome se séparent

3, 4 et 5) Une cellule diploïde contenant 6 paires de chromosomes et 100 picogrammes (pg) d'ADN en G1, subit une méiose.

3. Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) de cette cellule en G2 :
- **A.** Elle contient 100 pg d'ADN
- **B.** Elle contient 200 pg d'ADN
- **C.** Elle contient 12 chromosomes
- **D.** Elle contient 24 chromosomes
- **E.** Ses chromosomes sont composés de 2 chromatides

4. Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) de ses cellules filles suite à la première division de méiose :
- **A.** Elles contiennent 50 pg d'ADN
- **B.** Elles contiennent 100 pg d'ADN
- **C.** Elles contiennent 12 chromosomes
- **D.** Elle contiennent 12 molécules d'ADN
- **E.** Leurs chromosomes sont composés de 2 chromatides

5. Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) de ses cellules filles suite à la deuxième division de méiose :
- **A.** Elles contiennent 50 pg d'ADN
- **B.** Elles contiennent 100 pg d'ADN

C. Elles contiennent 6 chromosomes
D. Leurs chromosomes sont composés de 1 chromatide
E. Leurs chromosomes sont composés de 2 chromatides

6. Concernant la prophase I :
A. La prophase I se déroule selon la chronologie suivante : leptotène, zygotène, pachytène, diacinèse et diplotène
B. En zygotène, les chromosomes homologues sont appariés sur toute la longueur par la cohésine
C. En diplotène, le complexe synaptonémal commence à se dissocier permettant ainsi la visualisation des chiasmas
D. En leptotène, les chromosomes commencent à se condenser
E. En pachytène, l'enveloppe nucléaire se fragmente et les microtubules capturent les chromosomes au niveau des kinétochores

7. Concernant la méiose I :
A. La méiose I est précédée par une duplication de l'ADN
B. Lors de la méiose I, les chromatides sœurs des chromosomes se séparent
C. Lors de la méiose I, les paires de chromosomes homologues se séparent
D. Lors de la métaphase de méiose I, les deux chromatides sœurs de chaque chromosome sont reliées au même pôle
E. Lors de la métaphase de méiose I, les deux chromatides sœurs de chaque chromosome sont reliées à un pôle différent

8. Concernant la méiose II :
A. La méiose II est précédée par une duplication de l'ADN
B. Lors de la méiose II, les chromatides sœurs des chromosomes se séparent
C. Lors de la méiose II, les paires de chromosomes homologues se séparent
D. Lors de la métaphase de méiose II, les deux chromatides sœurs de chaque chromosome sont reliées au même pôle
E. Lors de la métaphase de méiose II, les deux chromatides sœurs de chaque chromosome sont reliées à un pôle différent

9. Concernant la méiose :
A. Le brassage inter-chromosomique est lié à un processus dénommé « crossing-over »
B. Le brassage intra-chromosomique a lieu au cours de la prophase I
C. Le « crossing-over » est dû à des échanges de fragments d'ADN entre les chromosomes homologues
D. Si le brassage inter-chromosomique est uniquement pris en compte, suite à une méiose, il est possible d'obtenir 16 cellules haploïdes génétiquement différentes à partir d'une cellule diploïde contenant 4 paires de chromosomes
E. Si les brassages inter- et intra-chromosomiques sont pris en compte, suite à une méiose, il est possible d'obtenir moins de 16 cellules haploïdes génétiquement différentes à partir d'une cellule diploïde contenant 4 paires de chromosomes

Corrigés formule concours Méiose

1. **Réponses : B C et E**

A La méiose est caractéristique des cellules germinales.

D La méiose est précédée par une phase de réplication du matériel génétique.

2. **Réponses : B C et E**

A Seule la première division de méiose est précédée par la duplication de l'ADN.

D Lors de la deuxième division de méiose, le nombre de chromosomes par cellule ne varie pas car les 2 chromatides de chaque chromosome se séparent.

3. **Réponses : B C et E**

En G2, son ADN a été répliqué donc chaque chromosome est composé de 2 chromatides et la quantité d'ADN a doublé. Le nombre de chromosomes n'a pas changé (6 paires = 12).

4. **Réponses : B D et E**

Pendant la première division, les paires de chromosomes homologues se sont séparées. Chaque cellule fille contient donc 100 pg d'ADN, et 6 chromosomes à 2 chromatides, soit 12 molécules d'ADN.

5. **Réponses : A C et D**

Pendant la deuxième division, les chromatides des 6 chromosomes se sont séparées. Chaque cellule fille contient donc 50 pg d'ADN, et 6 chromosomes à 1 chromatide, soit 6 molécules d'ADN.

6. **Réponses : C et D**

A La prophase I se déroule selon la chronologie suivante : leptotène, zygotène, pachytène, diplotène et diacinèse.

B Les chromosomes homologues sont appariés sur toute la longueur par le complexe synaptonémal.

E En diacinèse, l'enveloppe nucléaire se fragmente et les microtubules capturent les kinétochores.

7. **Réponses : A C et D**

Lors de la méiose I, les paires de chromosomes homologues se séparent.

8. **Réponses : B et E**

Lors de la méiose II, les chromatides sœurs de chaque chromosome se séparent.

9. **Réponses : B C et D**

A Le brassage intra-chromosomique est lié à un processus dénommé « crossing-over ».

E Si le brassage inter-chromosomique est uniquement pris en compte, il est possible d'obtenir 2^4 (16) cellules haploïdes différentes. Si les brassages inter- et intra-chromosomiques sont pris en compte, il est possible d'obtenir plus de 16 cellules haploïdes différentes.

101 Principe de la régulation du cycle cellulaire
102 Contrôle du cycle cellulaire par les Cdk
103 Contrôle extracellulaire du cycle cellulaire (entrée dans le cycle cellulaire)
104 Progression dans le cycle cellulaire
105 Blocage du cycle en cas de lésion de l'ADN
106 Formule concours Régulation du cycle cellulaire
107 Corrigé formule concours

12. Régulation du cycle cellulaire

Principe de la régulation du cycle cellulaire

Les divisions cellulaires sont essentielles au développement des organismes eucaryotes pluricellulaires, mais aussi à leur survie lorsqu'ils ont atteint l'âge adulte (notion d'homéostasie générale).

Chez les eucaryotes, le cycle cellulaire est contrôlé par un système mettant en jeu de nombreuses **protéines régulatrices** très conservées au cours de l'évolution.

Ce système de contrôle reçoit et intègre différents signaux provenant :

- de l'intérieur de la cellule (ex : *L'ADN a-t-il été répliqué totalement ?*) ;
- de l'extérieur de la cellule (ex : *Des signaux de croissance sont-ils présents dans le milieu extracellulaire ?*).

Des dérèglements de ce système de contrôle peuvent entraîner une prolifération cellulaire excessive et un **cancer**.

1. Entrée dans le cycle cellulaire

Pourquoi une cellule en début de G1 ou en G0 entame une division cellulaire ?

La décision dépend des conditions extracellulaires (disponibilité de nutriments) et des signaux extracellulaires issus d'autres cellules (*cf.* **mitogènes**).

Si les conditions extracellulaires sont favorables et que des signaux de croissance et de division sont présents dans le milieu, la cellule franchit le **point de restriction (Point R)** et réplique son ADN.

Le point R est un point de transition critique vis-à-vis de la dépendance aux facteurs de croissance :

- avant le point R, en phase **G1 précoce**, la progression dans le cycle est dépendante de signaux extracellulaires de croissance et de division ;
- une fois le point R passé, en phase **G1 tardive**, la progression dans le cycle est indépendante de signaux extracellulaires de croissance et de division et le déroulement du cycle dépend de **facteurs intracellulaires**.

2. Points de contrôle

Plusieurs **points de contrôle** jalonnent le cycle cellulaire. Au cours de ces points de contrôle, des **capteurs** analysent une série de critères auxquels la cellule doit répondre pour passer à la phase suivante.

– Si ces critères sont remplis, la progression dans le cycle cellulaire se poursuit normalement.
– Si ces critères ne sont pas remplis, des **signaux intracellulaires négatifs** sont envoyés au système de contrôle. La progression dans le cycle cellulaire est alors retardée pour laisser à la cellule le temps de rectifier les erreurs afin de remplir les critères requis.

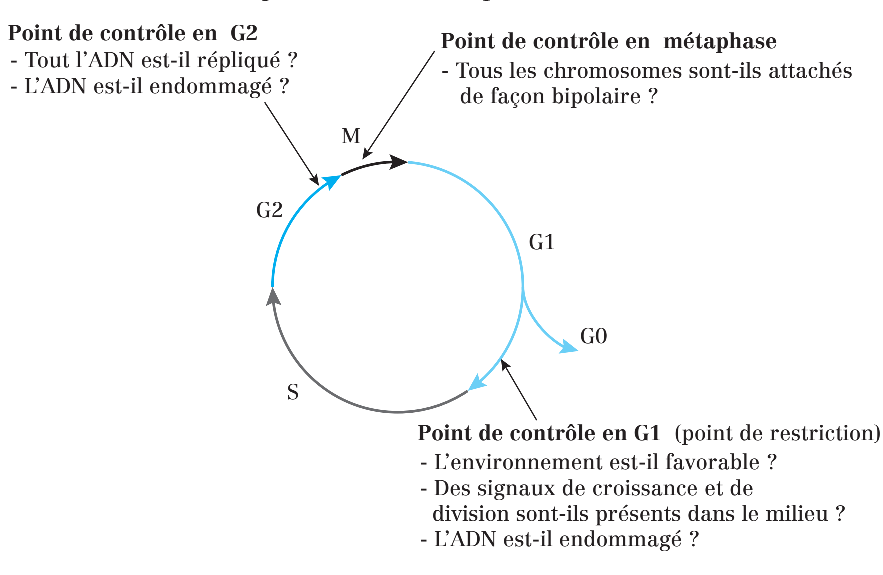


Fig. 101.1 : Points de contrôle du cycle cellulaire

Point cours

– Connaître l'intérêt d'une régulation du cycle cellulaire pour un organisme eucaryote pluricellulaire.
– Connaître l'origine des signaux qui influent sur le contrôle du cycle cellulaire.
– Connaître la phase d'entrée dans le cycle cellulaire et l'importance du point de restriction.
– Connaître l'existence et l'intérêt des points de contrôle vis-à-vis du cycle cellulaire.

Contrôle du cycle cellulaire par les Cdk

1. Les kinases cycline-dépendantes (Cdk)

Les **kinases cycline-dépendantes (Cdk)** sont une famille de **protéines kinases** régulant la progression dans le cycle cellulaire.
Chaque Cdk reconnaît spécifiquement un substrat (ou un groupe de substrats) qu'elle phosphoryle en utilisant le phosphate γ de l'ATP.
L'activité des Cdk varie en fonction du cycle cellulaire. Il en résulte donc des variations de la phosphorylation d'une grande variété de protéines qui enclenchent ou stoppent les phases successives du cycle cellulaire.
Chez les vertébrés, quatre Cdk ont été identifiées (Cdk1, Cdk2, Cdk3 et Cdk4). Leur activité respective est maximale pendant différentes phases du cycle cellulaire et est régulée par différents mécanismes.

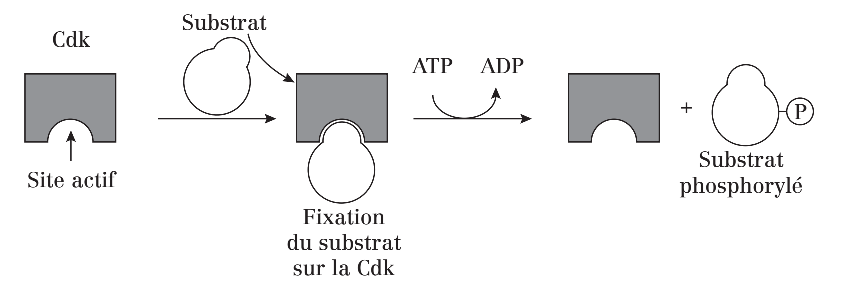


Fig. 102.1 : Mode d'action des Cdk

2. Régulation de l'activité des Cdk

a) Association Cdk/cycline

Les Cdk n'ont pas d'activité protéine kinase tant qu'elles ne sont pas fixées sur une **cycline**. Cette association modifie la conformation du site actif de la kinase et la rend partiellement active.
Les cyclines sont une famille de protéines nommées ainsi car elles subissent un cycle de synthèse et de dégradation à chaque cycle cellulaire.
Chez les eucaryotes, on distingue quatre classes de cyclines.

Contrôle du cycle cellulaire par les Cdk

Ces classes de cyclines se succèdent au cours du cycle cellulaire. Elles se complexent à des Cdk différentes qu'elles activent :

Complexe cycline-Cdk	Cycline	Cdk	Rôle
G1-Cdk	D	Cdk4 et Cdk6	Passage du point de restriction
G1/S-Cdk	E	Cdk2	Engagement de la cellule dans la réplication de l'ADN
S-Cdk	A	Cdk2	Initiation de la réplication de l'ADN
M-Cdk*	B	Cdk1	Déroulement de la mitose

* Historiquement, le complexe CyclineB-Cdk1 a été le premier découvert. Il a été nommé MPF (Mitosis Promoting Factor), appellation très souvent utilisée.

Tableau 102.1 : Les complexes cycline-Cdk et leur rôle au cours du cycle cellulaire

Chaque **complexe cycline-Cdk** :

– est un **hétérodimère** composé de 2 sous-unités différentes : une sous-unité régulatrice (la cycline) et une sous-unité catalytique (la Cdk) ;
– est activé à une étape différente du cycle cellulaire ;
– phosphoryle un groupe différent de substrats protéiques et conduit à des événements distincts.

b) Phosphorylations activatrices ou inhibitrices des Cdk

Les complexes cycline-Cdk peuvent être activés ou inhibés suite à des cycles de phosphorylation/déphosphorylation. Ceci est par exemple le cas pour le complexe cycline B-Cdk1 (MPF) :

– La phosphorylation d'un acide aminé situé près de l'entrée du site actif de la Cdk par une **protéine kinase** nommée **CAK** (*Cdk-Activating Kinase*) active totalement le complexe cycline-Cdk.
– Au contraire, la phosphorylation de deux acides aminés placés au-dessous du site actif de la Cdk par une **protéine kinase** nommée **Wee1** inactive le complexe cycline-Cdk. La déphosphorylation de ces deux acides aminés par une **phosphatase** nommée **Cdc25** réactive le complexe.

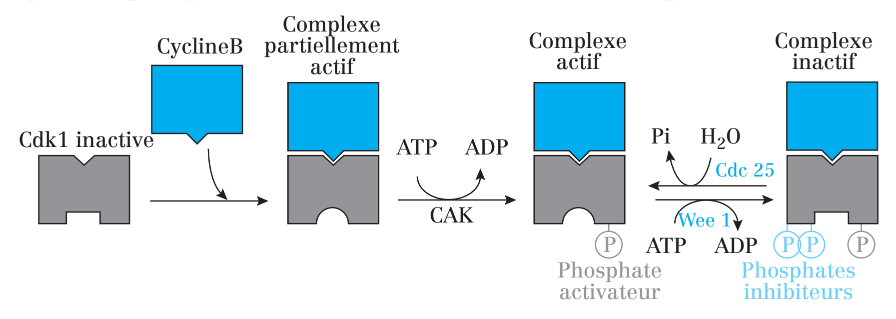


Fig. 102.2 : Régulation des Cdk par phosphorylation/déphosphorylation

c) Les inhibiteurs de Cdk : Les CKI

Les complexes cycline-Cdk peuvent être inhibés suite à la fixation de **protéines inhibitrices** des Cdk : les **CKI** (*Cyclin dependent Kinase Inhibitor*). Plusieurs CKI ont été identifiées et permettent de réguler les phases G1 et S :

– p16 inhibe les complexes G1-Cdk ;
– p21 et p27 inhibent les complexes G1-Cdk et G1/S-Cdk.

d) Dégradation des cyclines par le protéasome

Les complexes cycline-Cdk peuvent être inactivés suite à la **protéolyse** des cyclines effectuée par un **complexe multienzymatique** appelé **protéasome**.
Le **protéasome** est un complexe enzymatique contenant des **protéases** fonctionnant à pH neutre avec consommation d'ATP et dégradant des **protéines ubiquitinylées** (préalablement couplées à **l'ubiquitine)**.
L'addition d'ubiquitine se fait grâce à l'intervention d'enzymes nommées **ubiquitine ligases**. Pendant le cycle cellulaire, deux complexes possédant une activité ubiquitine ligase interviennent : le **SCF et l'APC**.

• Ubiquitinylation par SCF

Pendant les phases G1 et S, les SCF permettent l'ubiquitinylation et la destruction :

– des cyclines G1/S ;
– de certaines CKI qui contrôlent l'initiation de la phase S.

L'activité du SCF est constante au cours du cycle cellulaire, mais il ne reconnaît ses substrats que lorsque ces derniers sont phosphorylés.

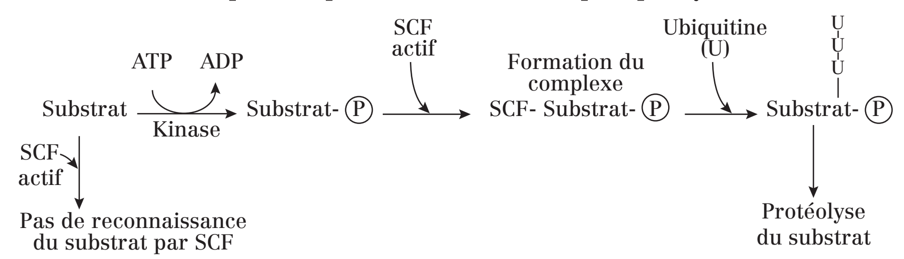


Fig. 102.3 : Mode d'action du SCF

• Ubiquitinylation par APC

Pendant la phase M, l'APC (*Anaphase Promoting Complex*) permet l'ubiquitinylation et la destruction :

– des cyclines M ;
– de la sécurine (*cf.* fiche 104).

L'activité du SCF varie au cours du cycle cellulaire et le complexe s'active suite à l'addition de **sous-unités activatrices** comme **Cdc 20**.

APC
inactif
Cdc 20
APC-Cdc 20
actif
Ubiquitine
(U)
U
U
U
Substrat
Formation du complexe
Cdc 20-APC-Substrat
Substrat
Protéolyse
du substrat

Fig. 102.4 : Mode d'action de l'APC

e) Régulation transcriptionnelle des cyclines

Les variations de concentration en cyclines au cours des différentes étapes du cycle cellulaire sont aussi régulées de façon transcriptionnelle, mais ce mécanisme de régulation est encore mal connu.

Point cours

- Savoir définir les Cdk et connaître leur principe de fonctionnement.
- Connaître le rôle et la structure des complexes cycline/Cdk ainsi que le rôle de chacune des sous-unités les composant.
- Savoir les conditions de leur activation/inhibition par l'intermédiaire de leurs sites de phosphorylation et de déphosphorylation ; connaître les enzymes impliquées dans ces phénomènes.
- Connaître le principe des CKI.
- Connaître l'intérêt et le principe de la dégradation des protéines de régulation du cycle par le protéasome ; connaître le fonctionnement et les cibles de APC et de SCF.

Contrôle extracellulaire du cycle cellulaire (entrée dans le cycle cellulaire)

1. Les molécules extracellulaires contrôlant le cycle cellulaire

Les molécules de signalisation extracellulaires qui régulent la taille des cellules et leur nombre sont généralement des **protéines solubles sécrétées** réparties en trois classes majeures :

- les **mitogènes**, qui stimulent la division cellulaire ;
- les **facteurs de croissance**, qui stimulent l'augmentation de la masse cellulaire ;
- les **facteurs de survie**, qui suppriment l'apoptose.

Certaines molécules de signalisation peuvent appartenir à deux ou même trois de ces classes.

Attention ! Le terme facteur de croissance est utilisé abusivement pour décrire ces trois classes de facteurs.

2. Les mitogènes et leur mode d'action

Les mitogènes sont une famille d'une cinquantaine de protéines produites par des cellules avoisinantes et dont le rôle est de stimuler la division cellulaire.

Exemples : facteur de croissance dérivé des plaquettes (PGDF = *platelet-derived growth factor*) ; facteur de croissance épidermique (EGF = *epidermal growth factor*) ; érythropoïétine.

Les mitogènes agissent **pendant la phase G1** en éliminant les contrôles négatifs qui bloquent la progression dans le cycle cellulaire.

- En absence de mitogène, l'inhibition du complexe G1-Cdk est maintenue par des CKI et le cycle est bloqué.
- En présence de mitogènes, les complexes G1-Cdk et G1/S-Cdk sont activés et la cellule entre en phase S.

La fixation de mitogènes sur leurs récepteurs enzymes au niveau de la membrane plasmique provoque l'activation de la **cascade des MAP-kinases** (*cf.* fiche 80), ce qui a pour effet d'augmenter la concentration d'un **facteur transcription** appelé **Myc**.

Myc augmente la transcription de plusieurs gènes parmi lesquels :
- le gène codant la **cycline G1** ⇒ activation du complexe G1-Cdk ;
- le gène codant une sous-unité du complexe ubiquitine ligase **SCF** ⇒ augmentation de la dégradation de **p27** ⇒ augmentation de l'activité de la cible de p27 : le complexe G1/S-Cdk.

Les complexes G1-Cdk et G1/S-Cdk activés phosphorylent une de leurs cibles, la **protéine du rétinoblastome (Rb)**, ce qui provoque l'activation d'un second **facteur de transcription** : **E2F** (*Cf.* fiche 104).

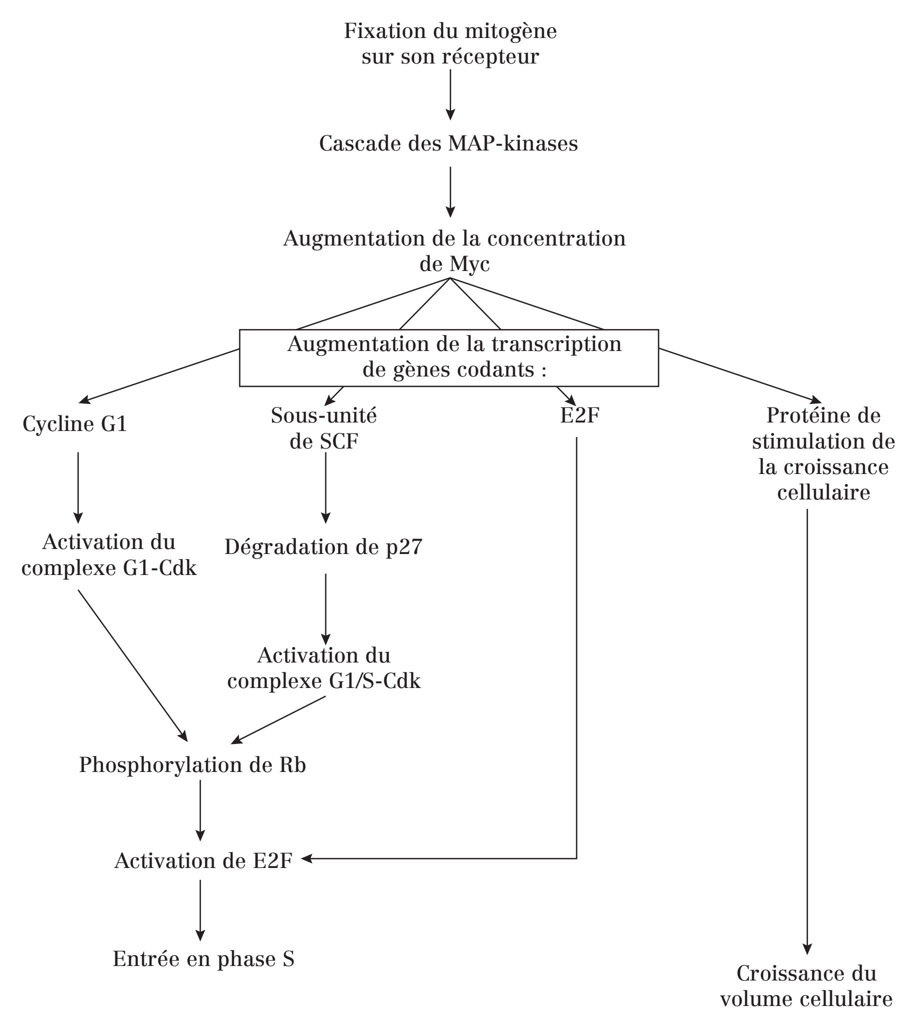


Fig. 103.1 : Conséquences intracellulaires de l'activation par les mitogènes

Point cours

- Connaître les trois classes de protéines extracellulaires de signalisation qui contrôlent le cycle cellulaire.
- Connaître le rôle des facteurs mitogènes, leur mode d'action et les conséquences intracellulaires de l'activation des cellules cibles de ces facteurs.
- Connaître les rôles et l'origine de l'activation des facteurs Myc, Rb et E2F.

Progression dans le cycle cellulaire

1. En phase G1 : Rôle du complexe G1-Cdk

En phase G1, la protéine **rétinoblastome (Rb),** un inhibiteur de la progression du cycle cellulaire, séquestre le **facteur de transcription E2F**.
Lorsque la cellule est stimulée par des mitogènes, le complexe **G1-Cdk** phosphoryle Rb, ce qui diminue l'affinité de ce dernier pour E2F.
La libération d'E2F lui permet d'activer la transcription de plusieurs gènes :
- gène codant E2F ;
- gènes codant les cyclines G1/S et S.

Conséquences : activation des complexes G1/S-Cdk et S-Cdk.

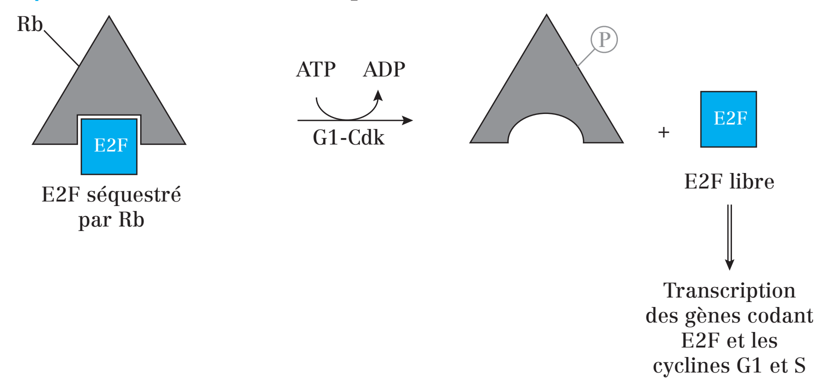


Fig. 104.1 : Séquestration et libération de E2F par Rb

2. En Phase S : Rôle du complexe S-Cdk

Le complexe **S-Cdk** phosphoryle des protéines localisées au niveau des origines de réplication de l'ADN et initie la duplication du matériel génétique.

3. Transition G2/M et mitose : Rôles du complexe M-Cdk

La synthèse de la **cycline M** augmente pendant les phases G2 et M (régulation transcriptionnelle). Ainsi, en fin de G2, le **complexe M-Cdk** s'accumule.
Cependant, le complexe M-Cdk est inactif car il porte un **phosphate activateur** (ajouté par **CAK**), mais aussi **2 phosphates inhibiteurs** (ajoutés par **Wee1**) (*cf.* fiche 102).

a) Transition G2/M

L'activation du **complexe M-Cdk** est conditionnée par le passage du point de contrôle de la réplication de l'ADN en fin de G2 :

- si la réplication de l'ADN n'est pas terminée, des capteurs envoient un signal négatif activant une protéine kinase qui inhibe la **phosphatase Cdc25**. Les 2 phosphates inhibiteurs restent en place et le complexe reste inactif ;
- si la réplication de l'ADN est terminée, les 2 phosphates inhibiteurs sont décrochés par la **phosphatase Cdc25** et le complexe est activé.

b) Au cours de la mitose

• En prophase :

L'activation du **complexe M-Cdk** déclenche, entre autres, les phénomènes suivants :

- condensation des chromosomes (phosphorylation des condensines et des hiotones H1) ;
- rupture de l'enveloppe nucléaire (phosphorylation des lamines) ;
- assemblage du fuseau mitotique (phosphorylation des protéines associées aux microtubules) ;
- réarrangement du cytosquelette d'actine ;
- réorganisation de l'appareil de Golgi et des microtubules.

• Transition métaphase/anaphase :

La transition métaphase anaphase nécessite l'activation de l'APC.
L'activation de l'APC est conditionnée par l'activation du **complexe M-Cdk** et par le passage du **point de contrôle de mitose**.

- Si un kinétochore n'est pas correctement fixé sur le fuseau, des capteurs envoient un signal négatif bloquant la fixation de Cdc20 sur l'APC : APC reste inactif.
- Si tous les kinétochores sont fixés sur le fuseau, Cdc20 se fixe à l'APC et l'active.

L'APC ubiquitinyle la **sécurine** dont le rôle est de séquestrer et d'inhiber une protéase **: la séparase**. La dégradation de la sécurine entraîne la libération de la séparase qui clive ensuite les **cohésines**, rendant possible la séparation des chromatides sœurs lors de l'anaphase.

c) Sortie de mitose : inactivation du complexe M-Cdk

La sortie de mitose est due à la déphosphorylation des protéines dont la phosphorylation avait permis l'entrée en mitose (*via* l'activation de phosphatases), mais aussi à l'inactivation du complexe M-Cdk.

C'est **l'ubiquitinylation des cyclines M par l'APC** qui entraîne leur dégradation par le protéasome et donc l'inactivation du complexe M-Cdk.

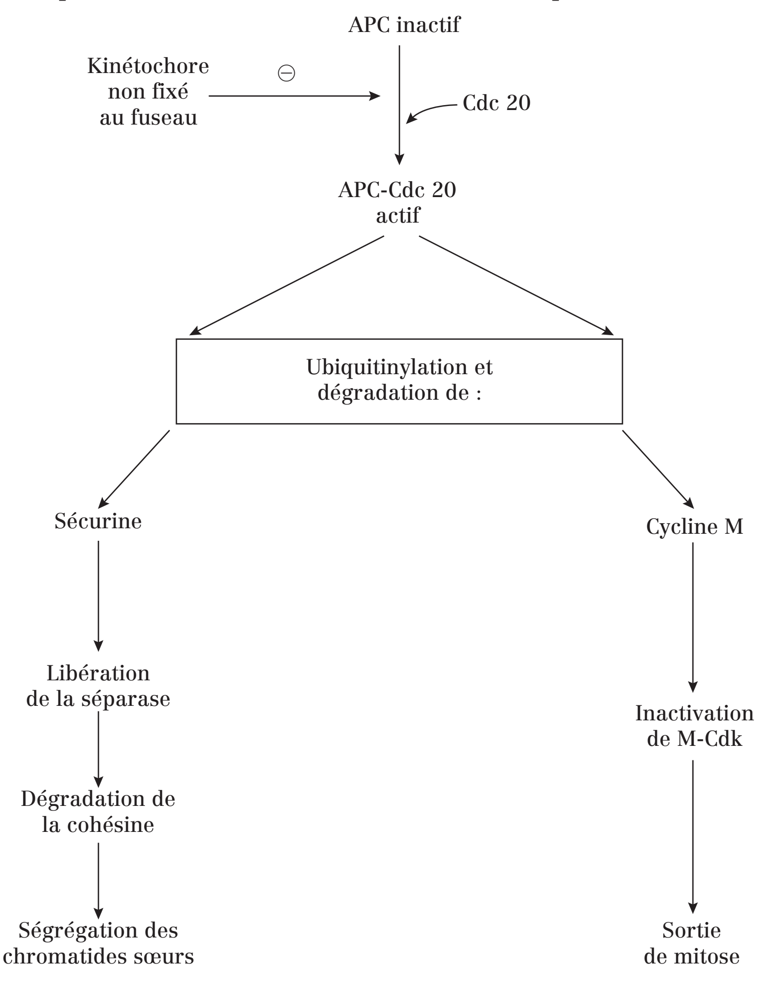


Fig. 104.2 : Les cibles de l'APC actif

Point cours

- Connaître les complexes cycline/Cdk impliqués dans le contrôle des phases du cycle cellulaire.
- Selon le cas, connaître l'origine de l'activation du complexe cycline/Cdk.
- Pour chacune de ces phases, connaître les cibles des complexes cycline/Cdk et les conséquences moléculaires puis cellulaires qui en résultent.

Blocage du cycle en cas de lésion de l'ADN

En cas de lésion de l'ADN, suite à des radiations par exemple, la cellule peut bloquer le cycle cellulaire au niveau de deux **points de contrôle des lésions de l'ADN**, un à la fin de G1 et un à la fin de G2.

1. Point de contrôle des lésions de l'ADN de la phase G1

Un facteur de transcription, appelé **p53**, joue un rôle majeur dans ce mécanisme.
p53 active la transcription de nombreux gènes, dont celui qui code **p21**, une CKI qui inhibe les complexes G1/S-Cdk et S-Cdk.

- **En absence de lésion d'ADN** : la concentration de p53 est faible car elle interagit avec la protéine **Mdm2**. Mdm2 est une ubiquitine ligase qui provoque l'ubiquitinylation de p53 et sa destruction par le protéasome.
- **Lorsque l'ADN est lésé en fin de G1**, des protéines kinases sont activées et phosphorylent p53.

La phosphorylation de p53 diminue son affinité pour Mdm2. Il en résulte une diminution de la dégradation de p53 par le protéasome et une augmentation de la concentration de p53 dans la cellule.
p53 peut ainsi activer la transcription de p21.
Une fois synthétisée, p21 provoque l'inhibition des complexes G1/S-Cdk et S-Cdk et donc le blocage de l'entrée en phase S.

Blocage du cycle en cas de lésion de l'ADN

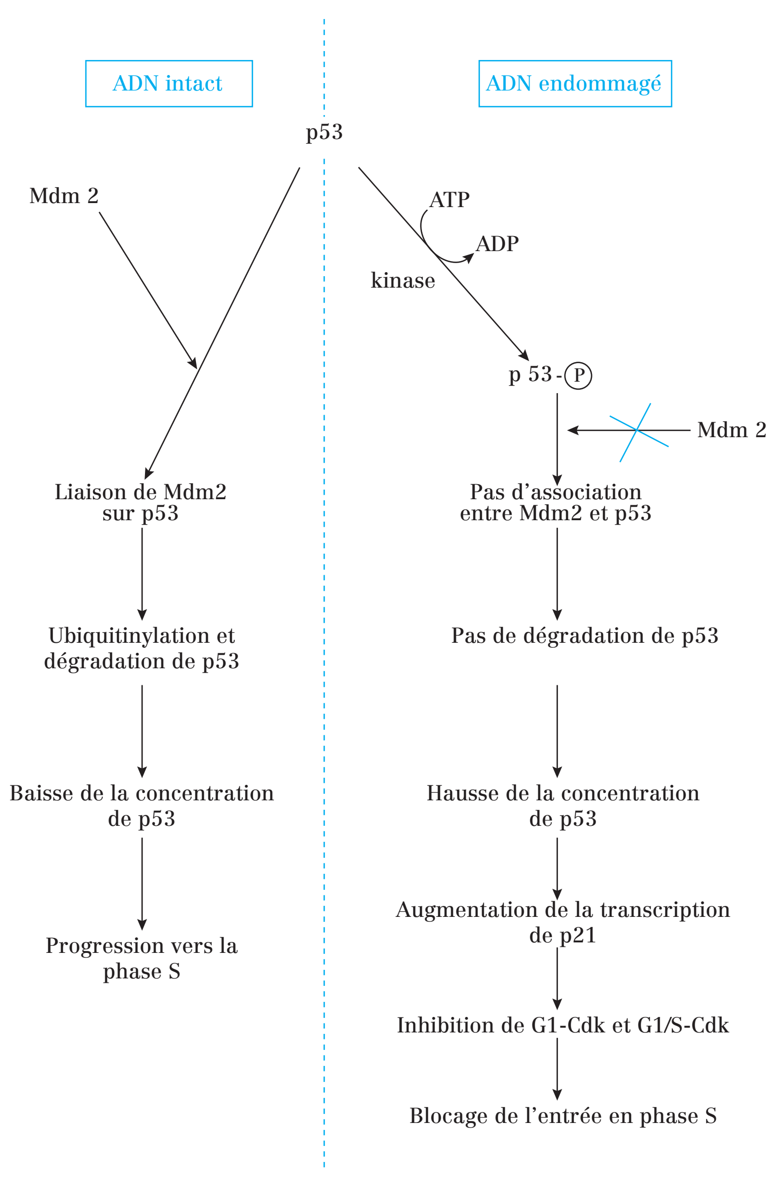


Fig. 105.1 : Rôle de p53 dans l'arrêt du cycle cellulaire en G1

Remarque : Des mutations provoquant des pertes de fonction de p53 conduisent à une instabilité génétique favorisant le **cancer.** De telles mutations sont d'ailleurs observées dans la moitié des cancers.

2. Point de contrôle des lésions de l'ADN de la phase G2

En phase G2, l'ADN endommagé envoie un signal négatif activant des protéines kinases qui phosphorylent et inhibent la **phosphatase Cdc25.**

Ce signal a le même effet que celui qui est envoyé lorsque la réplication de l'ADN n'est pas achevée : il **maintient le complexe M-Cdk inactif** en empêchant le retrait des 2 phosphates inhibiteurs de la Cdk par Cdc25.

Point cours

- Connaître les points de contrôle des lésions de l'ADN conduisant au blocage du cycle cellulaire.
- Connaître le rôle central de p53 dans le contrôle de la phase G1, les circonstances et les conséquences moléculaires de son activation.
- Connaître le rôle central de Cdc25 dans le contrôle de la phase G2.
- Connaître pour chaque blocage, les couples cycline-Cdk inhibés.

Formule concours
Régulation du cycle cellulaire

1. Concernant la régulation du cycle cellulaire :

- **A.** Une cellule peut passer du stade G1 précoce au stade G1 tardif s'il n'y a pas de signaux de croissance et de division dans le milieu
- **B.** Une cellule peut répliquer son ADN sans avoir franchi le point de restriction
- **C.** Il n'y a pas de point de contrôle pendant la mitose
- **D.** Lors du point de contrôle en G2, des capteurs vérifient que la totalité de l'ADN a été répliquée
- **E.** En phase G1, lorsque la quantité de nutriments nécessaires à la croissance cellulaire n'est pas disponible, la progression dans le cycle cellulaire est bloquée

2. Concernant les Cdk :

- **A.** Les Cdk forment des dimères avec les cyclines et phosphorylent des protéines en utilisant un des trois phosphates du GTP
- **B.** Le complexe cycline-Cdk associé à la phase M est le MPF : il est composé de la cycline B et de la Cdk1
- **C.** Au cours du cycle cellulaire, les quantités de Cdk et de cyclines varient
- **D.** Chaque complexe cycline-Cdk reconnaît et déphosphoryle un groupe de substrats qui lui est spécifique
- **E.** Chez les vertébrés, les cyclines se succèdent dans l'ordre suivant : D, E, A et B

3. Concernant la régulation des complexes cycline-Cdk :

- **A.** p16 et p21 sont des CKI inhibant les complexes G1-Cdk et G1/S-Cdk
- **B.** p53 est une protéine qui se fixe sur le complexe G1-Cdk et l'inhibe
- **C.** SCF et APC sont des complexes à activité ubiquitine ligase
- **D.** CAK et Wee1 sont des protéines kinases, tandis que Cdc25 est une protéine phosphatase
- **E.** CAK, Wee1 et Cdc25 ont des cyclines pour substrat.

4. Concernant la régulation des complexes cycline-Cdk :

- **A.** CAK est une protéine kinase qui fixe un phosphate activateur sur la Cdk du complexe
- **B.** Cdc25 est une protéine phosphatase qui détache les deux phosphates inhibiteurs ajoutés par la protéine kinase Mdm2
- **C.** Seules les protéines ubiquitinylées sont dégradées par le protéasome

D. Le protéasome est un complexe multienzymatique composé de protéases fonctionnant à pH acide
E. La dégradation par le protéasome est ATP-indépendante

5. Les mitogènes :
A. sont des protéines hydrophiles sécrétées qui stimulent la division cellulaire
B. se fixent sur des récepteurs cytosoliques spécifiques
C. agissent pendant la phase G2
D. agissent en levant l'inhibition des complexes cycline-Cdk maintenue par les CKI
E. influencent le franchissement du point de restriction

6. Concernant Myc :
A. Myc est une protéine régulatrice de gènes
B. La concentration intracellulaire de Myc augmente suite à la fixation de mitogènes sur un récepteur couplé à une protéine G
C. La concentration intracellulaire de Myc augmente suite à l'activation de la protéine G Ras et de la cascade des MAP-kinases
D. Myc permet l'augmentation de la concentration cellulaire du facteur de transcription E2F
E. Myc permet l'augmentation de l'activité des complexes G1-Cdk et G1/S-Cdk

7. Concernant la protéine Rb :
A. En phase G1 précoce, la protéine Rb est un frein à la progression dans le cycle cellulaire
B. En présence de mitogènes, la protéine Rb est phosphorylée par le complexe G1-Cdk
C. La phosphorylation de la protéine Rb diminue son affinité pour le facteur de transcription SCF
D. Le facteur de transcription séquestré par la protéine Rb stimule la transcription des gènes codant pour la cycline M
E. Le facteur de transcription séquestré par la protéine Rb inhibe la transcription de son gène (rétrocontrôle négatif)

8. Concernant la progression dans le cycle cellulaire :
A. Tant que la réplication de l'ADN n'est pas terminée, le MPF est maintenu inactif
B. Tant que la réplication de l'ADN n'est pas terminée, la Cdk du MPF porte deux phosphates inhibiteurs rajoutés par la kinase Wee1
C. Lorsque la réplication de l'ADN est terminée, la phosphatase Cdc25 est activée
D. En phase M, le MPF actif ne porte plus de phosphate sur sa Cdk
E. Tant qu'au moins un kinétochore n'est pas fixé au fuseau de microtubules, Cdc20 ne peut pas se fixer sur l'APC

9. Concernant l'APC :

- **A.** L'APC est un complexe à activité ubiquitine-ligase dont l'activité est constante au cours du cycle cellulaire
- **B.** La sous-unité activatrice de l'APC est Cdc25
- **C.** Les cibles de l'APC sont la Cdk du MPF et la sécurine
- **D.** L'activation de l'APC conduit à la dégradation des cohésines par le protéasome et la ségrégation des chromatides sœurs
- **E.** L'activation de l'APC conduit à la sortie de mitose

10. À propos des lésions de l'ADN :

- **A.** Une cellule dont l'ADN est endommagé a la capacité de bloquer son cycle cellulaire en phase G1 ou G2
- **B.** Suite à des lésions de l'ADN, le facteur de transcription p21 joue un rôle majeur dans le blocage du cycle cellulaire en fin de phase G1
- **C.** En phase G1, des lésions dans l'ADN provoquent l'inhibition de la phosphatase Cdc25
- **D.** En phase G2, des lésions dans l'ADN provoquent un maintien du MPF à l'état inactif
- **E.** Des mutations affectant les gènes intervenant dans les points de contrôle de lésion de l'ADN favorisent les cancers

11. Concernant la protéine p53 :

- **A.** p53 est un inhibiteur des complexes cycline-Cdk
- **B.** La concentration de p53 est faible dans les cellules normales
- **C.** p53 phosphorylée est reconnue par Mdm2, une ubiquitine ligase
- **D.** Dans les cellules où l'ADN est endommagé, p53 bloque l'entrée en phase S par l'intermédiaire de la CKI p26
- **E.** Le gène codant p53 est muté dans plus d'un cancer sur deux

12. Parmi les complexes suivants, lequel (lesquels) est (sont) actif(s) pendant la phase S ?

- **A.** Cycline A-Cdk2
- **B.** Cycline B-Cdk1
- **C.** Cycline D-Cdk4
- **D.** Cycline E-Cdk2
- **E.** Cycline A-Cdk6

13. Parmi les molécules suivantes :

- **A.** Cdc20
- **B.** p21
- **C.** E2F
- **D.** Cdc25
- **E.** SCF

1) Laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) phosphatase(s) ?
2) Laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) facteur(s) de transcription ?

Corrigés formule concours Régulation du cycle cellulaire

1. **Réponses D et E.**
- **A** Des signaux de croissance et de division sont nécessaires pour qu'une cellule puisse passer du stade G1 précoce au stade G1 tardif.
- **B** La cellule réplique son ADN en S, après avoir franchi le point de restriction en G1.
- **C** Il y a un point de contrôle en métaphase.

2. **Réponses B et E.**
- **A** Les Cdk utilisent le 3e phosphate de l'ATP.
- **C** La quantité de Cdk est constante au cours du cycle.
- **D** Les Cdk sont des kinases et phosphorylent leurs substrats. Ce sont les phosphatases qui déphosphorylent leurs substrats.

3. **Réponses C et D.**
- **A** p16 n'inhibe que G1-Cdk.
- **B** p53 n'est pas une CKI mais un facteur de transcription activé lors de lésions de l'ADN.
- **E** CAK, Wee1 et Cdc25 ont les Cdk pour substrats.

4. **Réponses A et C.**
- **B** Les deux phosphates inhibiteurs sont ajoutés par Wee1. Mdm2 est une protéine à activité ubiquitine ligase.
- **D** Les protéases du protéasome fonctionnent à pH neutre.
- **E** La dégradation par le protéasome consomme de l'ATP.

5. **Réponses A, D et E.**
- **B** Ils se fixent sur des récepteurs de la membrane plasmique.
- **C** Ils agissent pendant la phase G1.

6. **Réponses A, C, D et E.**
- **B** Les mitogènes se fixent à des récepteurs enzymes.

7. **Réponses A et B.**
- **C** La phosphorylation de la protéine Rb diminue son affinité pour le facteur de transcription E2F. Attention ! SCF est un complexe à activité ubiquitine ligase.
- **D** E2F stimule la transcription des gènes codant les cyclines G1/S et S.
- **E** E2F active la transcription de son gène.

Corrigés formule concours Régulation du cycle cellulaire

8. **Réponses A, B, C et E.**

D Le MPF actif porte un phosphate activateur rajouté par la kinase CAK.

9. **Réponse E.**

A L'activité de l'APC varie au cours du cycle cellulaire, contrairement à celle du SCF.

B La sous-unité activatrice de l'APC est Cdc20. Cdc25 est une phosphatase.

C Les cibles de l'APC sont la cycline du MPF (cycline B) et la sécurine.

D L'activation de l'APC conduit à la dégradation des cohésines par la séparase. C'est la sécurine qui est dégradée par le protéasome.

10. **Réponses A, D et E.**

B C'est p53 qui joue un rôle majeur dans le blocage du cycle cellulaire en fin de phase G1. Attention ! p21 est une CKI.

C En phase G2, des lésions dans l'ADN provoquent l'inhibition de la phosphatase Cdc25 suite à sa phosphorylation.

11. **Réponses B et E.**

A p53 est un facteur de transcription.

C p53 déphosphorylée est reconnue par Mdm2.

D p53 bloque l'entrée en phase S par l'intermédiaire de la CKI p21.

12. **Réponse A**

13.1 **Réponse D**

13.2 **Réponse C**

108 Présentation de l'apoptose
109 Les caspases, protéases de l'apoptose
110 La voie des récepteurs de mort
111 La voie mitochondriale
112 Formule concours Apoptose
113 Corrigé formule concours



13. Apoptose

Présentation de l'apoptose

1. Définition de l'apoptose

L'apoptose est une forme de mort cellulaire également appelée « **mort cellulaire programmée** », au cours de laquelle un programme de suicide est activé à l'intérieur de la cellule.

L'apoptose est un phénomène normal, très régulé, permettant aux organismes pluricellulaires :

– de réguler leur nombre de cellules ;
– d'éliminer des cellules normales qui ne sont plus nécessaires ;
– d'éliminer des cellules anormales qui représentent un danger pour l'organisme (cellules infectées, cellules dont l'ADN est muté…).

La **nécrose,** quand à elle, est une **mort cellulaire accidentelle**.

Apoptose	Nécrose
Condensation de la chromatine Fragmentation de l'ADN en segments réguliers Fragmentation du noyau Maintien de l'intégrité des organites Maintien de l'intégrité de la membrane plasmique Fragmentation de la cellule en **corps apoptotiques** Modifications de la membrane plasmique (ex : passage de la phosphatidylsérine du feuillet interne vers le feuillet externe) Phagocytose des corps apoptotiques Pas de libération du contenu cyplasmique ⇒ pas de destruction des cellules environnantes Pas de processus inflammatoire Pas de cicatrisation : les cellules environnantes comblent l'espace laissé vide Processus actif	Gonflement cellulaire Destruction des organites Rupture de la membrane plasmique Libération du contenu cytoplasmique et des enzymes lysosomales ⇒ lésion des cellules voisines Inflammation Cicatrisation anarchique par prolifération des fibroblastes Processus passif

Tableau 108.1 : Comparaison entre apoptose et nécrose

2. Rôles de l'apoptose

a) Apoptose et développement

• **Ex. 1 : *Caenorhabditis elegans*.** Ver transparent d'1 mm de long, vivant dans le sable et ayant une durée de vie très courte (2 semaines). La cellule œuf donne 1 090 cellules dont 131 meurent par apoptose au cours de son développement.

• **Ex. 2 : Sculpture des doigts de la patte de souris.** Les pattes apparaissent sous forme d'une structure « en forme de pelle » et les doigts ne se séparent que quand les cellules situées entre eux meurent par apoptose.

• **Ex. 3 : Système immunitaire.** Dans le thymus, les lymphocytes T reconnaissant le soi sont éliminés par apoptose pour éviter les réactions auto-immunes.

b) Apoptose dans les tissus adultes

Dans les tissus adultes, l'apoptose équilibre exactement la division cellulaire. Si ce n'était pas le cas, le tissu se développerait ou rétrécirait. Exemple : Foie de rat :

– Si une partie du foie est éliminée chez un rat adulte, la prolifération du tissu hépatique augmente pour rattraper la perte.
– Si un rat est traité au phénobarbital (= médicament qui stimule la division cellulaire et donc l'hypertrophie du foie), après arrêt du traitement, on constate que l'apoptose augmente jusqu'à ce que le foie retrouve sa taille d'origine (environ 1 semaine).

Point cours

– Savoir définir l'apoptose.
– Connaître les différences entre apoptose et nécrose.
– Connaître les rôles de l'apoptose et son intérêt pour un organisme pluricellulaire.

Les caspases, protéases de l'apoptose

1. Définition des caspases

L'apoptose dépend d'une famille de protéases : les **caspases**. Celles-ci contiennent une cystéine sur leur site actif et coupent leur substrat protéique au niveau d'acides aspartiques spécifiques.

Toutes les cellules synthétisent des caspases sous forme de précurseurs inactifs : les **procaspases**. L'activation des procaspases est étroitement régulée.

Il existe deux familles de caspases : les **caspases initiatrices** (ex : caspases 8 et 9) et les **caspases effectrices** (ex : caspase 3).

2. Activation des caspases

Suite à l'activation de l'apoptose, des **protéines adaptatrices**, comme **FADD** et **Apaf-1**, permettent la formation d'agrégats contenant de nombreuses molécules de procaspases initiatrices. Il en résulte leur coupure mutuelle et leur activation.

Une fois activées, les caspases initiatrices coupent et activent d'autres procaspases : les procaspases effectrices.

Les procaspases effectrices activées ont pour substrats d'autres caspases, mais aussi des protéines clés comme :

- les **lamines nucléaires**. Leur dégradation entraîne la fragmentation du noyau ;
- les **ICAD**. Les ICAD (*Inhibitor of CAD*) sont des inhibiteurs de **DNAses** appelées **CAD** (*Caspase Activated DNAse*). Les ICAD s'associent aux CAD, masquent leur NLS (= séquence d'adressage au noyau - voir fiche 50) et les séquestrent dans le cytosol. La dégradation des ICAD par les caspases libère les CAD qui entrent dans le noyau et coupent l'ADN en segments réguliers.
- des protéines régulatrices de l'apoptose comme **Bid** (voir fiche 111).

Ces réactions en chaîne portent le nom de **cascade protéolytique amplificatrice**.

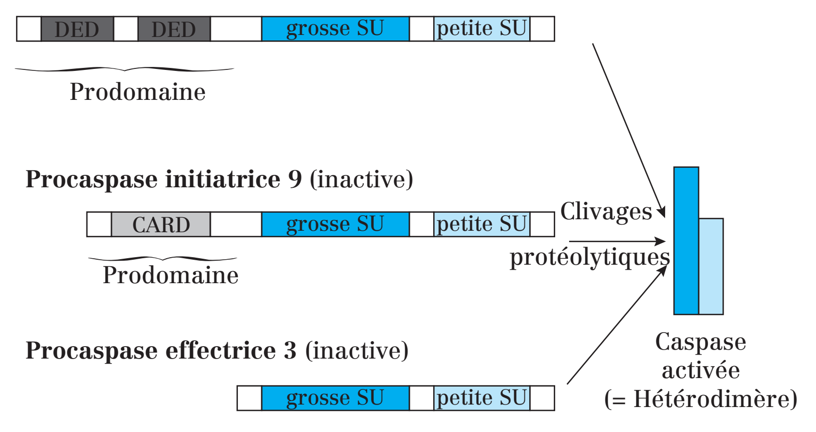


Fig. 109.1 : Schéma de l'activation des procaspases en caspase

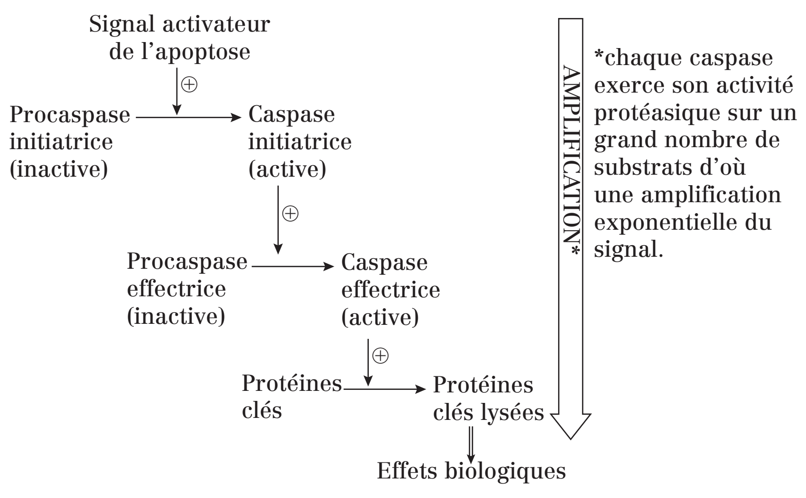


Fig. 109.2 : Cascade protéolytique amplificatrice

L'activation de l'apoptose peut se faire :

- de l'extérieur de la cellule (voie extrinsèque) : c'est la **voie des récepteurs de mort** ;
- de l'intérieur de la cellule (voie intrinsèque) : c'est la **voie mitochondriale**.

Point cours

- Connaître les caspases, l'existence de leur forme inactive et le principe de leur activation en cascade.
- Connaître les substrats des caspases et les conséquences de leur dégradation par ces dernières.
- Connaître les deux voies de l'apoptose.

La voie des récepteurs de mort

1. Un exemple de récepteur de mort : Le récepteur Fas

Les lymphocytes T induisent la mort de leurs cellules cibles par apoptose. Ces lymphocytes expriment une protéine appelée **ligand Fas (Fas-L)**. Fas-L se fixe spécifiquement sur un récepteur exprimé à la surface des cellules cibles : **le récepteur de mort Fas (Fas-R)**. La liaison Fas-L/Fas-R entraîne la mort des cellules cibles.

La partie extracellulaire de Fas-R porte des **domaines CRD** (*Cystein Rich Domain*) riches en cystéines et reconnaissant le ligand Fas (Fas-L). La partie cytosolique porte un **domaine DD** (*Death Domain*), indispensable à la transduction du signal.

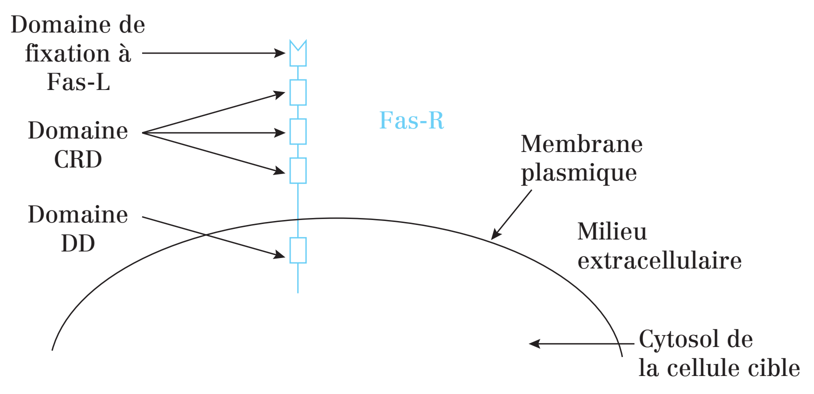


Fig. 110.1 : Structure du récepteur fas

2. Transduction du signal (exemple des récepteurs Fas)

1) Fas-L se fixe sur la partie extracellulaire de Fas-R.
2) Fas-R se trimérise ⇒ Changement de conformation des domaines DD.

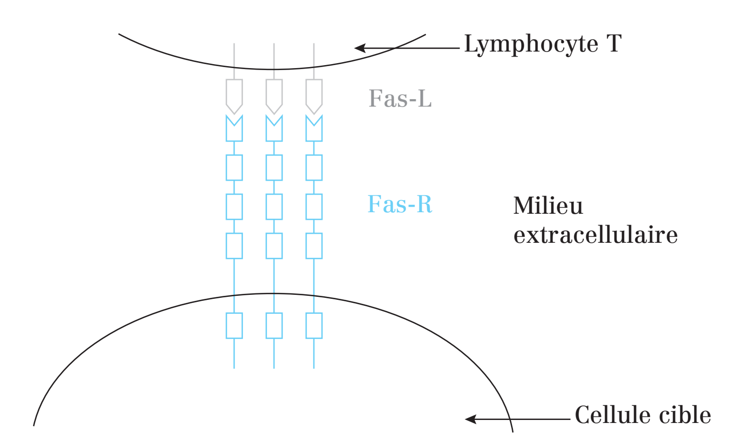


Fig. 110.2 : Fixation de Fas-L sur le récepteur Fas

3) Mise en place du **complexe sous-membranaire DISC** (*Death Inducing Signaling Complex*) :
Le complexe DISC résulte de l'association, sous la membrane plasmique, de Fas-R avec **FADD** et les **procaspases 8**.
FADD est une protéine adaptatrice faisant le lien entre Fas-R et les procaspases 8. FADD possède un **domaine DD** et deux **domaines DED** (*Death Effector Domain*). *Cf.* page suivante.
FADD fait des **interactions homophiles** avec le domaine DD de Fas R et avec les prodomaines DED des procaspases 8.
4) La conséquence de la formation du complexe DISC est l'agrégation des procaspases 8 qui entraîne leur auto-activation par auto-protéolyse. Les caspases 8 activent à leur tour les procaspases 3.

Remarque :
- La procaspase 8 est initiatrice. Elle contient un **prodomaine DED** qui permet son interaction avec FADD.
- La procaspase 3 est effectrice. Elle ne contient pas de prodomaine.

La voie des récepteurs de mort

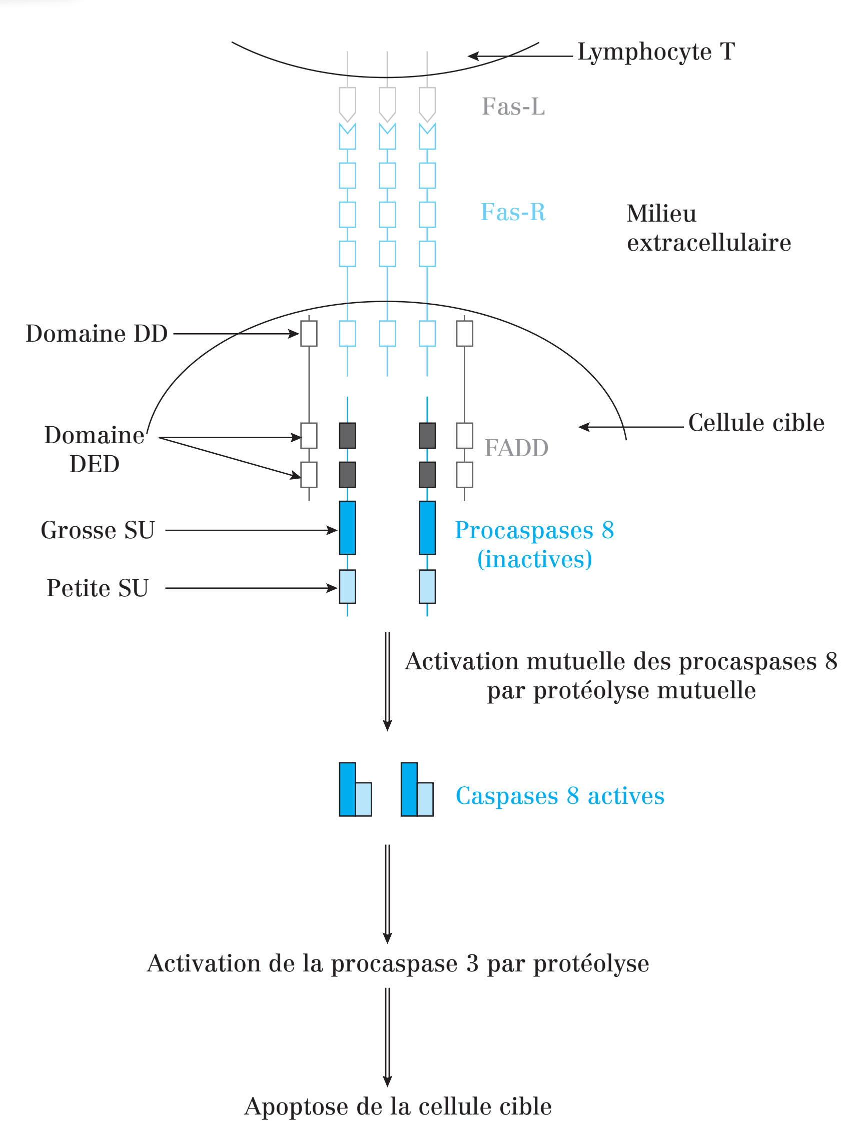


Fig. 110.3 : Formation du complexe sous-membranaire DISC et activation de la cascade protéolytique

Point cours

- Connaître la localisation et les caractéristiques structurales du récepteur Fas.
- Connaître les interactions moléculaires consécutives à la fixation de Fas-L sur Fas-R et conduisant à l'activation des caspases.
- Savoir les caspases impliquées dans la voie apoptotique des récepteurs de mort.

La voie mitochondriale

1. Formation de l'apoptosome

La voie mitochondriale implique la formation d'un **complexe cytosolique** appelé **apoptosome**. Celui-ci comprend :

– Le **cytochrome c** : transporteur mobile d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il est normalement localisé dans l'espace intermembranaire des mitochondries.
– La **procaspase 9** : procaspase initiatrice qui possède un **prodomaine CARD**.
– La molécule **Apaf-1** (*Apoptotic protease activating factor-1*) : **protéine adaptatrice** faisant le lien entre le cytochrome c et les procaspases 9.

Apaf-1 possède un domaine CARD faisant des interactions homophiles avec le prodomaine CARD des procaspases 9 et un **domaine WD40** lui permettant d'interagir avec le cytochrome c.

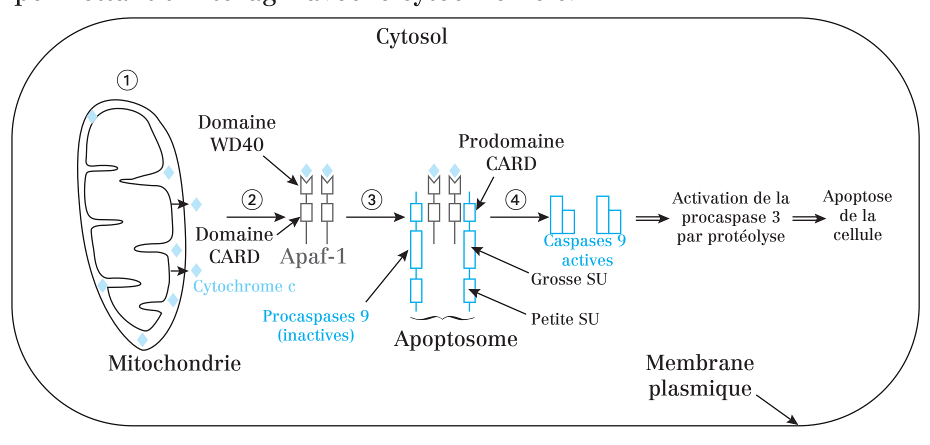


Fig. 111.1 : Résumé du déroulement de la voie mitochondriale de l'apoptose

1) Libération de cytochrome C mitochondrial dans le cytosol.
2) Recrutement d'Apaf-1 au niveau du cytochrome c.
3) Recrutement des procaspases 9 et mise en place de l'apoptosome (pour des raisons de simplification, seulement 2 molécules d'Apaf-1 sont représentées dans l'apoptosome au lieu de 7).
4) Activation mutuelle des procaspases 9 par protéolyse mutuelle.
5) Activation des procaspases 3 (effectrices) par les caspases 9.

2. Régulation de la voie mitochondriale

a) Les protéines de la famille Bcl-2

Les protéines de la **famille Bcl-2** ont un rôle dans la régulation de la voie mitochondriale :

- **Bcl-2** et **Bcl-X_L** sont **anti-apototiques** car elles bloquent la libération de cytochrome c par la mitochondrie.
- **Bad, Bax, Bak et Bid** sont **pro-aptotiques** et agissent par des mécanismes différents :
  - Bad se fixe sur certaines molécules anti-apoptotiques et les inactive ;
  - Bax et Bak stimulent la libération de cytochrome c par la mitochondrie ;
  - Bid active Bax et Bak.

b) Déclenchement de la voie mitochondriale

La voie mitochondriale peut se déclencher de deux façons :

1) Lorsque la voie des récepteurs de mort est activée, les caspases 8 clivent Bid entraînant son activation. Bid active Bax et Bak.

2) Lorsque l'ADN est endommagé, **la protéine régulatrice de gènes p53** (*cf.* fiche 105) s'accumule et stimule la transcription de gènes qui codent des protéines pro-apoptotiques telles que Bid, Bax et Bak.

Dans les deux cas, la conséquence est la libération de cytochrome c par les mitochondries.

Point cours

- Connaître la composition de l'apoptosome.
- Connaître les interactions moléculaires consécutives à la libération du cytochrome c par les mitochondries et conduisant à l'activation des caspases.
- Savoir les caspases impliquées dans la voie apoptotique mitochondriale.
- Connaître les molécules anti- et pro-apoptotiques.
- Connaître les facteurs déclenchant la voie apoptotique mitochondriale.
- Savoir faire le lien entre voie des récepteurs de mort et voie mitochondriale vis-à-vis de l'activation des caspases 3.
- Savoir faire le lien entre apoptose et régulation du cycle cellulaire.

Formule concours Apoptose

1. Concernant l'apoptose et la nécrose :
- **A.** L'apoptose est une mort cellulaire accidentelle
- **B.** L'apoptose est observée au cours du développement des organismes pluricellulaires
- **C.** Dans les tissus adultes, le rôle de l'apoptose consiste uniquement à éliminer les cellules anormales
- **D.** Les cellules présentant des lésions irréparables dans leur ADN sont éliminées par nécrose
- **E.** Suite à une hépatectomie, l'apoptose augmente dans le foie jusqu'à ce que l'organe aie retrouvé sa taille d'origine

2. Parmi les événements suivants, lequel (lesquels) caractérise(nt) une cellule en apoptose ?
- **A.** Inflammation
- **B.** Fragmentation de l'ADN
- **C.** Rupture de la membrane plasmique
- **D.** Changement de feuillet de la phosphatidylsérine
- **E.** Libération du contenu cytoplasmique dans le milieu extracellulaire

3. Concernant les caspases :
- **A.** Ce sont des protéases
- **B.** Elles contiennent un acide aspartique dans leur site actif et coupent leurs substrats au niveau de cystéines spécifiques
- **C.** Les caspases 3 sont des caspases effectrices
- **D.** Le clivage de la procaspase 3 par la caspase 8 aboutit à l'obtention d'une caspase 3 active
- **E.** FADD et Apaf1 permettent l'agrégation et l'activation des caspases effectrices

4. Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) un (des) substrat(s) des caspases ?
- **A.** Régions promotrices de la transcription
- **B.** CAD (Caspase Activated DNAse)
- **C.** Lamines nucléaires
- **D.** p53
- **E.** Caspases

5. Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) intervien(nen)t dans l'activation de l'apoptose par la voie extrinsèque ?
- **A.** Caspases 3
- **B.** Caspases 8

C. Apaf-1
D. Cytochrome c
E. Fas-L

6. Concernant l'activation de l'apoptose par la voie des récepteurs de mort :
A. Les cellules cibles des lymphocytes T expriment le ligand Fas (Fas-L) sur leur membrane plasmique
B. Le récepteur Fas (Fas-R) se dimérise suite à la fixation de Fas-L sur sa partie cytosolique
C. L'apoptosome est un complexe sous-membranaire formé par l'association de Fas-R, avec les protéines adaptatrices FADD et les procaspases 8
D. Les caspases initiatrices activées par cette voie clivent et activent les procaspases 3
E. Le domaine DD de Fas-R fait des interactions homophiles avec le domaine DED de FADD

7. Concernant l'activation de l'apoptose par la voie intrinsèque :
A. Cette voie est associée à un composant de la chaîne respiratoire, enchâssé dans la membrane mitochondriale interne : le cytochrome c
B. L'apoptosome se forme dans l'espace intermembranaire des mitochondries
C. L'apoptosome est composé de cytochromes c, de protéines adaptatrices Apaf-1 et de procaspases 9
D. Dans l'apoptosome, les protéines adaptatrices possèdent un domaine CARD faisant des interactions homophiles avec le prodomaine CARD des procaspases initiatrices
E. Cette voie aboutit à l'activation des procaspases 3

8. Parmi les molécules suivantes de la famille Bcl-2, laquelle (lesquelles) est (sont) anti-apoptotique(s) ?
A. Bax
B. Bid
C. Bcl-2
D. p53
E. Bcl-X_L

9. Concernant la régulation de l'apoptose :
A. Le clivage de Bid par les caspases initiatrices de la voie des récepteurs de mort déclenche la voie mitochondriale
B. Bid est une molécule pro-apoptotique car elle a un effet direct sur la libération cytosolique de cytochrome c par la mitochondrie
C. Bcl-2 bloque la libération cytosolique de cytochrome c par la mitochondrie
D. La présence de lésions dans l'ADN entraîne une diminution de la concentration cytosolique de p53
E. p53 stimule la transcription de Bid et Bax

Corrigés formule concours Apoptose

1. **Réponse B.**
- **A** L'apoptose est la mort cellulaire programmée.
- **C** Dans les tissus adultes, le rôle de l'apoptose consiste aussi à éliminer des cellules normales.
- **D** Les cellules présentant des lésions irréparables dans leur ADN sont éliminées par apoptose.
- **E** L'apoptose augmente suite à une hypertrophie du foie.

2. **Réponses B et D.**
A, **C** et **E** Inflammation, rupture de la membrane plasmique et libération du contenu cytoplasmique dans le milieu extracellulaire caractérisent la nécrose.

3. **Réponses A, C et D.**
- **B** Les caspases contiennent une cystéine dans leur site actif et coupent leurs substrats au niveau d'acides aspartiques spécifiques.
- **E** FADD et Apaf1 permettent l'agrégation et l'activation des caspases initiatrices.

4. **Réponses C et E.**
- **A** Les régions promotrices de la transcription ne sont pas des protéines mais des séquences nucléiques. Elles ne peuvent donc pas être coupées par des protéases.
- **B** Les CAD ne sont pas des substrats des caspases. Ce sont leurs inhibiteurs, les ICAD, qui le sont.
- **D** p53 est un facteur de transcription qui s'accumule lorsque l'ADN est endommagé.

5. **Réponses A, B et E. On rappelle que la voie extrinsèque est la voie des récepteurs de mort.**
C et **D** Apaf-1 et le cytochrome c interviennent dans la voie intrinsèque (mitochondriale).

6. **Réponse D.**
- **A** Les cellules cibles expriment le récepteur Fas (Fas-R).
- **B** Fas-R se trimérise suite à la fixation de Fas-L sur sa partie extracellulaire.
- **C** Le complexe sous-membranaire est appelé DISC.
- **E** Le domaine DD de Fas-R fait des interactions homophiles avec le domaine DD de FADD.

7. **Réponses C, D et E. On rappelle que la voie intrinsèque est la voie mitochondriale.**
- **A** Le cytochrome c est situé dans l'espace intermembranaire des mitochondries.
- **B** L'apoptosome se forme dans le cytosol.

Corrigés formule concours Apoptose

8. Réponses C et E.

A et **B** Bax et Bid sont pro-apoptotiques.

D p53 ne fait pas partie de la famille Bcl-2.

9. Réponses A, C et E.

B Bid a un effet indirect sur la libération cytosolique de cytochrome c par la mitochondrie car elle agit par l'intermédiaire de Bax et Bak.

D Les lésions dans l'ADN entraînent une augmentation de la concentration de p53.



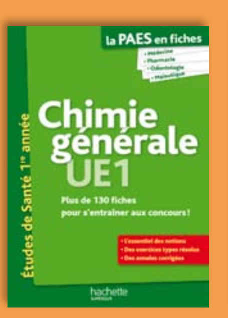
Études de Santé 1re année

La collection **la PAES en fiches** est destinée aux étudiants de Première Année d'Études de Santé préparant les concours de médecine, pharmacie, odontologie et maïeutique.

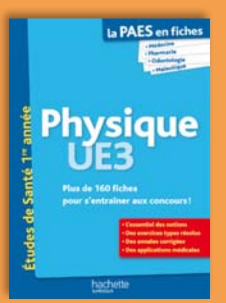
Toutes les fiches pour réussir les concours

- Des fiches cours comportant les notions essentielles de biologie cellulaire (UE2).
- Des annales et leurs corrigés détaillés pour préparer les concours.

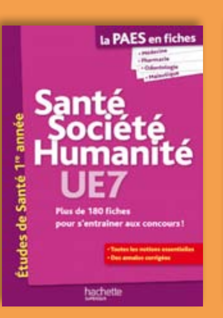
Dans la même collection :



14.6235.7



14.6236.5

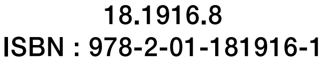


14.5823.1



14.6237.3

18.1916.8
ISBN : 978-2-01-181916-1







hachette SUPÉRIEUR

www.hachette-education.com

